

**„Analyse unerwünschter
Arzneimittelereignisse neu zugelassener
Medikamente der Jahre 2002 – 2009“**

Dissertation

**Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

**Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Linn Bilke

geboren am 22.05.1986

Gutachter: 1. PD Dr. Marion Hippus, Universitätsklinikum Jena

 2. Professor Dr. Michael Hartmann, Universitätsklinikum Jena

 3. Professor Dr. Bernd Drewelow, Universität Rostock

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05. November 2013

1 Verzeichnis der Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ADP	Adenosindiphosphat
ADR	Adverse Drug Reaction(s)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzte
ALTITUDE	Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints
AMG	Arzneimittelgesetz der BRD
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ART	Adverse Reaction Terminology
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
CIOMS	Council for International Organisation of Medical Science
CK	Kreatinkinase
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COX	Cyclooxygenase
DDD	Defined Daily Doses
EMA	European Medicines Agency
ENHANCE	Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs. Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptid-1
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
ICD - 10	International Classification of Diseases and Related Health Problems
MHC	Major Histocompatibility Complex
NE	Nierenerkrankung
NSAR	Nichtsteriodale Antirheumatika
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
ROADMAP	Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study
SEAS	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
SHARP	Study of Heart and Renal Protection
SOC	System-Organ Classes
TRITON-TIMI	TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction
UAE	Unerwünschte(s) Arzneimittelereignis(se)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organisation
WHO-ART	WHO-Adverse Reaction Terminology
ZNS	Zentralnervensystem

2 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Durchschnittliche täglich eingenommene Medikamentenanzahl von Männern und Frauen, die auch neue Medikamente erhielten.....	28
Abbildung 2: Prozentuale Aufteilung der Medikamentenanzahl (Einnahme von Medikamenten je Patient, nur Patienten mit neuen Medikamenten)	28
Abbildung 3: Anzahl der UAE (nach SOC-Code) pro Organsystem	30
Abbildung 4: Verteilung von UAE-Schweregraden, Einteilung der UAE-Schweregrade nach Hartwig et al. 1992 (absolute Werte)	33
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der UAE-Typen A,B und C.....	34
Abbildung 6: Ergebnis der Kausalitätsanalyse nach Bégaud.....	34
Abbildung 7: Erfasste Datensätze insgesamt, sowie nur für neue Medikamente	36
Abbildung 8: Geschlechtsunterschiede zwischen der Gruppe mit Nebenwirkungen und der Gruppe ohne Nebenwirkungen (nur Patienten mit neuen Medikamenten) ...	37
Abbildung 9: Altersunterschiede zwischen den beiden Gruppen, für Frauen und Männer getrennt und gesamt (nur Patienten mit neuen Medikamenten)	38
Abbildung 10: Vergleich der BMI-Werte der beiden Gruppen, für Männer und Frauen getrennt (nur Patienten mit neuen Medikamenten)	38
Abbildung 11: Vergleich des Raucheranteils in beiden Gruppen	39
Abbildung 12: Durchschnittliche Anzahl von Medikamentenverordnungen für beide Gruppen (Basis 441 Patienten mit neuen Medikamenten).....	40
Abbildung 13: Vergleich der durchschnittlichen Anzahl der Vor- und Begleiterkrankungen zwischen beiden Gruppen (Basis 441 Patienten mit neuen Medikamenten)..	40
Abbildung 14: Übersicht über die am häufigsten verordneten neuen Medikamente	44
Abbildung 15: Übersicht über die nebenwirkungsstärksten neuen Medikamente (Basis ist die Anzahl der Patienten, die das Medikament einnahmen).....	46
Abbildung 16: Übersicht über die von den Patienten eingestufte Verträglichkeit der sieben nebenwirkungsstärksten Medikamente.....	50
Abbildung 17: Durchschnittsnoten der Verträglichkeit	50
Abbildung 18: Übersicht über die von den Patienten vergebene Notenverteilung der Verträglichkeit, alle neuen Medikamente betreffend	51
Abbildung 19: Übersicht über die von den Patienten eingeschätzte Wirksamkeit aller neuen Medikamente	51

Abbildung 20: Ermittelte Durchschnittsnoten für die Wirksamkeitseinschätzungen	52
Abbildung 21: Übersicht über die Verordnungshäufigkeit und das Auftreten von Nebenwirkungen von Spiriva.....	52
Abbildung 22: Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Broncholytika	53
Abbildung 23: Übersicht über die Verordnungshäufigkeiten und das Auftreten von Nebenwirkungen in der Gruppe der Antihypertonika	54
Abbildung 24: Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Antihypertonika	54
Abbildung 25: Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Antihypertonika	54
Abbildung 26: Übersicht über die Verordnungshäufigkeiten und das Auftreten von Nebenwirkungen in der Gruppe der Antirheumatika/Biologika	55
Abbildung 27: Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Antirheumatika/Biologika.....	56
Abbildung 28: Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Antirheumatika/ Biologika	56
Abbildung 29: Übersicht über die Verordnungshäufigkeiten und das Auftreten von Nebenwirkungen in der Gruppe der Antidiabetika	57
Abbildung 30: Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Antidiabetika	57
Abbildung 31: Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Antidiabetika	58
Abbildung 32; Übersicht über die Verordnungshäufigkeiten und das Auftreten von Nebenwirkungen in der Gruppe der Lipidsenker	59
Abbildung 33: Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Lipidsenker.....	59
Abbildung 34: Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Lipidsenker	59
Abbildung 35: Übersicht Datensätze.....	112

3 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Medikamentenliste.....	18
Tabelle 2: Übersicht Stationen	27
Tabelle 3: Häufigste Organsystemstörungen	32
Tabelle 4: Kausalitätsbeurteilung	35
Tabelle 5: Anzahl neuer Medikamente je Patient.....	41
Tabelle 6: Verordnungshäufigkeiten	41
Tabelle 7: Verordnungshäufigkeiten und Nebenwirkungsraten.....	42
Tabelle 8: Vergleich Nebenwirkungen	47

4	Inhaltsverzeichnis	
1	Verzeichnis der Abkürzungen	1
2	Verzeichnis der Abbildungen	2
3	Verzeichnis der Tabellen	4
4	Inhaltsverzeichnis	5
5	Zusammenfassung	8
6	Einleitung	10
7	Zielstellung der Arbeit	17
8	Material und Methoden	18
8.1	Datenerhebung	18
8.2	Fragebogenaufbau	21
8.3	Fragebogenbearbeitung und Datenverarbeitung	22
8.4	Charakterisierung des Patientenkollektivs mit neuen Medikamenten	23
8.5	Einteilung und Beurteilung der UAE	24
8.5.1	<i>Einteilung der UAE</i>	24
8.5.2	<i>UAE- Schweregrad</i>	24
8.5.3	<i>UAE-Typisierung</i>	24
8.5.4	<i>Kausalitätsanalyse</i>	25
8.5.4.1	<i>Primäre Kausalitätsanalyse</i>	25
8.5.4.2	<i>Sekundäre Kausalitätsanalyse nach Bégaud</i>	25
8.6	Erfassung der Einflussfaktoren	26
8.7	Medikamentenanalyse hinsichtlich Verordnungshäufigkeiten, Nebenwirkungsraten und Wirksamkeit	26
9	Ergebnisse	27
9.1	Ermittelte Fallzahlen	27
9.1.1	<i>Medikamentenanzahl</i>	28
9.1.2	<i>Anzahl der Vor- und Begleiterkrankungen</i>	29
9.2	Einteilung und Beurteilung der UAE	29
9.2.1	<i>SOC-Zuordnung der UAE</i>	30
9.2.2	<i>UAE-Schweregrade</i>	33
9.2.3	<i>UAE-Typisierung</i>	33

9.2.4	UAE-Kausalitätsanalyse	34
9.3	Berücksichtigte Einflussfaktoren.....	35
9.3.1	Geschlecht und Alter	37
9.3.2	Body-Mass-Index.....	38
9.3.3	Nikotinkonsum	39
9.3.4	Komedikation	39
9.3.5	Vorerkrankungen	40
9.4	Medikamentenanalyse.....	41
9.4.1	Verordnungsanzahl und Nebenwirkungsraten einzelner Medikamente	41
9.4.2	Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikamente.....	49
9.4.3	Näher untersuchte Medikamentengruppen	52
9.4.3.1	Broncholytika	52
9.4.3.2	Antihypertonika.....	53
9.4.3.3	Antirheumatika/ Biologika.....	55
9.4.3.4	Antidiabetika	56
9.4.3.5	Lipidsenker	58
10	Diskussion	60
10.1	Methode der Erfassung der UAE	60
10.2	Prädisponierende Faktoren für das Auftreten von UAE	62
10.2.1	Das Geschlecht.....	62
10.2.2	Das Alter.....	63
10.2.3	Multimorbidität und Multimedikation.....	66
10.3	Klassifizierung und Bewertung der UAE.....	68
10.4	Medikamente.....	72
11	Schlussfolgerung.....	87
12	Literatur- und Quellenverzeichnis	89
13	Anhang.....	98
13.1	Anhang 1 Fragebogen	98
13.2	Anhang 2 Anamnesebogen	108
13.3	Anhang 3 System-Organ Classes Codes entsprechend der WHO-ART	109
13.4	Anhang 4 Entscheidungsalgorithmus zur intrinsischen Kausalitätsanalyse nach Bégaud et al. (1985)	110

13.5	Anhang 5 Daten-Übersicht	112
14	Danksagung.....	113
15	Ehrenwörtliche Erklärung	114
16	Lebenslauf	115

5 Zusammenfassung

Die Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) von neuen Medikamenten nach ihrer Marktzulassung dient der Erhöhung der Arzneimittelsicherheit. Obwohl seit 1978 jedes neue Medikament, bevor es die Zulassung in Deutschland erhält, ein durch das Arzneimittelgesetz vorgegebenes Zulassungsverfahren durchlaufen muss, kommt es nach wie vor zum Auftreten gravierender unerwünschter Arzneimittelereignisse, die zu einer Verwendungseinschränkung und in manchen Fällen auch zur Marktrücknahme des neuen Präparates führen. Daraus ergibt sich, dass das Sicherheitsprofil von Arzneimitteln auch nach der Zulassung kontinuierlich vervollständigt werden muss. Neben der durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vorgegebenen und für alle Ärzte verbindlichen Spontanerfassung von UAE kommen ergänzend verschiedene Methoden des Screenings von UAE zum Einsatz. Alle Modelle verfügen über Vor- und Nachteile. Als Methode mit der höchsten Erfassungsrate, auch bisher unbekannter UAE, gilt die qualitätsgesicherte Intensiverfassung. Dieser Methode bediente sich die vorliegende Arbeit. So erfolgte im Untersuchungszeitraum von März 2010 bis Oktober 2010 in den Kliniken für Innere Medizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena die Erhebung der Patientendaten durch das Verteilen von 1000 Fragebögen, Patientenaktenstudium und Patientenkurvendurchsicht. Dies erbrachte 802 verwertbare Fragebogensätze und für die Auswertung notwendige zusätzliche Informationen.

Ziele dieser Studie waren das Aufdecken bisher unerkannter UAE, verursacht durch 84 in den Jahren 2002 bis 2009 neu zugelassener Medikamente, sowie eine Wirksamkeitseinschätzung der neuen Präparate durch die Patienten (im Bezug auf die Vormedikation). Es konnten allerdings nur für 46 der gelisteten neuen Medikamente Angaben eruiert werden.

Die Typisierung der ermittelten UAE neu zugelassener Medikamente erfolgte nach Rawlins und Thompson (Rawlins und Thompson 1991), ihre Schweregradeinteilung wurde nach Hartwig (Hartwig et al. 1992) vorgenommen und die Kausalitätsbeurteilung entsprechend des Algorithmus von Bégaud (Bégaud et al. 1985) vollzogen. Auch wurden die eruierten UAE entsprechend des SOC Schemas (System-Organ Classes Schema der WHO Adverse Reaction Terminology, WHO-ART 1995) eingeteilt. Alle Patienten schätzten die Wirksamkeit (bezüglich der Vormedikation) und die Verträglichkeit der ihnen verordneten Arzneimittel ein, indem sie sie benoteten.

802 Patienten waren in diese Erhebung involviert. 441 von ihnen (54,99 %) wurde eines oder mehrere der zu untersuchenden neu zugelassenen Medikamente appliziert. 156 dieser Patienten berichteten von einer oder mehreren Nebenwirkungen. Insgesamt konnten bei 635 Datensätzen für 597 registrierte Einnahmen neuer Medikamente 212 UAE ermittelt werden. Dies entsprach einer UAE Rate von 33,38 %. Dabei handelte es sich überwiegend um leichtere Nebenwirkungen. So wurden 72 UAE (34 %) dem Level 1 zugeordnet, 93 UAE (44 %) dem Level 2, 25 UAE (12 %) dem 3. Schweregrad, 21 (10 %) dem Level 4 und nur ein UAE erhielt die Einstufung des 5. Schweregrades. Lässt man, wie in den meisten in der Literatur zu findenden Erhebungen, die leichten UAE (Schweregrade 1-3) unberücksichtigt, so ergibt sich eine UAE-Rate von 3,46 %, was durchaus Untersuchungsergebnissen anderer Studien entspricht.

Beklagt wurden am häufigsten Störungen des Verdauungstraktes mit 57 Fällen (26,9 %), gefolgt von generalisierten Störungen in 30 Fällen (14,2 %) und Störungen des Respirationstraktes mit 23 Fällen (10,8 %).

Die Kausalitätsanalyse ergab für 3 Fälle (2 %) einen sehr wahrscheinlichen, für 58 Fälle (27 %) einen wahrscheinlichen und für 102 Fälle (48 %) einen möglichen Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme und dem Auftreten des UAE. Wenn man die 49, nach der Kausalitätsanalyse von Bégaud als unwahrscheinlich bis zweifelhaft (I0, I1) eingestuften, UAE nicht in die Erfassung einbezog, so erhielt man in dieser Untersuchung eine UAE Rate von 25,67 %, die sich höher als andere Erhebungen der Fachliteratur (5-10 %, selten über 20 %) einordnete, da sie auch die leichten Fälle berücksichtigte.

Aus den Ergebnissen der durchgeführten Analysen kann geschlussfolgert werden, dass neu zugelassene Medikamente weder ein besonders hohes noch ein entsprechend schärferer Prüfkriterien bis zur Zulassung signifikant niedrigeres UAE Risiko bergen. Ihre Wirksamkeit wurde von den in dieser Untersuchung befragten Patienten insgesamt mit 2,23 (Noten von 1 bis 5) bewertet, die Verträglichkeit mit 2,43, wobei beides von Medikament zu Medikament und zwischen den Anwendern variierte. Daher ist es von immenser Bedeutung, dass die behandelnden Ärzte den eventuellen Zusatznutzen der Verschreibung der teureren Patentarzneimittel individuell für jeden Patienten abwägen.

Je mehr Medikamente auf den Markt kommen, desto schwieriger wird das Herausfinden einer in jeder Hinsicht optimalen Medikation, desto häufiger muss mit dem Auftreten von UAE gerechnet werden und als umso notwendiger erweist sich die Pharmakovigilanz.

6 Einleitung

Arzneimittel gehören heute weltweit zum Alltag vieler Menschen. Sie helfen heilen, lindern Schmerzen und tragen mit dazu bei, dass sich die Lebenserwartung des Menschen erhöht. Die Neuentwicklung eines Arzneimittels dauert bis zur Markteinführung ca. 8 bis 10 Jahre und verursacht Entwicklungskosten von ca. einer halben bis einer Milliarde Euro (Stapff 2008).

Im § 2 Abs. 1 des AMG wird der Begriff Arzneimittel wie folgt definiert: „Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper:

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen,
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen zu lassen,
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen,
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.“

Die Patienten erwarten von ihren Ärzten eine wirksame Therapie zur Behandlung ihrer Krankheiten mit möglichst geringer Belastung durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bevor ein Präparat in Deutschland für die Anwendung in der täglichen Praxis zugelassen wird, muss es seit 1978 ein durch das Arzneimittelgesetz vorgegebenes Zulassungsverfahren durchlaufen. Diese klinischen Prüfungen sind international in Studien der Phasen I bis IV unterteilt (CPMP 1995 a).

In den Studien der ersten 3 Phasen erfolgt die mehrfache Prüfung einer neuen Substanz, mit dem Ziel, ihre Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie den günstigsten Dosis-Bereich zu ermitteln. Nach Erhalt der Zulassung und der Markteinführung eines Arzneimittels werden in den Studien der Phase IV weitere Informationen zur Verträglichkeit, zur therapeutischen Effizienz, zu Langzeitbeobachtungen und zur Optimierung von Therapieschemata gewonnen. Zur Überprüfung und Bestätigung des allgemeinen Nutzen-Risiko-Verhältnisses, der bisherigen Dosierungsempfehlungen, Identifizierung seltener unerwünschter Arzneimittelwirkungen und zum Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln werden weitere klinische Prüfungen durchgeführt (Stapff 2008, Schwarz 2005).

Selbst in Phase IV nach der Zulassung kommt es zum Auftreten gravierender unerwünschter Arzneimittelereignisse. Auf der Suche nach Ursachen soll im Folgenden auf einige mögliche Schwachstellen der Zulassungsstudien hingewiesen werden. So entspricht die klinische Prüfung von neuen Arzneimitteln mit verhältnismäßig geringen Patientenzahlen nicht den zahlreichen späteren Arzneimittelanwendungen. Der begrenzte Anwendungszeitraum zur Prüfung steht den häufig relativ langzeitigen Anwendungen gegenüber. Auch entsprechen die homogenen Patientengruppen im Teststadium nicht den späteren inhomogenen Anwendergruppen. Die kontrollierte exakte Dosierung während der ersten Phasen der Klinischen Prüfung wird in der späteren Anwendung durch die Patienten häufig über- oder unterschritten. Ebenso ist die fast nicht vorhandene Komedikation in den Kontrollgruppen nicht mit dem unkontrollierten Arzneimittelgebrauch im Alltag zu vergleichen. Folgerichtig existiert nur eine begrenzte Übereinstimmung der selektierten Probanden mit der realen Anwendungswelt (Strom 1989, Bénichou 1997).

Daraus ergibt sich, dass das Sicherheitsprofil von Arzneimitteln auch nach der Zulassung kontinuierlich vervollständigt werden muss. Daher schließen sich in der Phase IV, wenn das Arzneimittel im Alltag verschrieben wird, die Sammlung von Anwendungsbeobachtungen und die Ergebnisforschungen zur Mortalität und Morbidität an (Schwarz 2005).

In diesem Prozess der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit sind die Aufgaben der Pharmakovigilanz eingebunden. Die WHO definiert die Pharmakovigilanz als: „Analysieren und Abwehren von Arzneimittelrisiken“ (De Abajo 2004) und als: „Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen“ (WHO 2002).

Die Rote Liste als Publikation des Bundesverbandes der Arzneimittelhersteller umfasste 2012 insgesamt 7.428 Präparate-Einträge mit 9.087 Darreichungsformen (Rote Liste 2012). Trotz dieser großen Anzahl von in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln, gibt es noch immer Bedarf an neuen Medikamenten. Bei AIDS, Krebs, chronischer Polyarthrit, multipler Sklerose, Morbus Alzheimer, Depressionen und vielen anderen sind die Aussichten auf eine vollständige, ausschließlich medikamentöse Heilung auch heute noch gering. Selbst eine so häufige Erkrankung wie die arterielle Hypertonie, von der bis 70 % der über 75-Jährigen betroffen sind (Lehmacher 2012), ist bisher bei der Mehrheit der Patienten nicht suffizient therapierbar. Etwa 70 % der Hypertoniker sind nicht ausreichend eingestellt (Pittrow et al. 2004).

Etwa 20 bis 60 % der Hypertoniker brechen ihre Therapie spätestens nach einem halben Jahr ab, aufgrund auftretender Nebenwirkungen oder ungenügender Wirksamkeit (Jones 1995, Valpiani et al. 2001, Caro 1999). Gäbe es Arzneimittel, die zur optimalen Behandlung führen würden, so könnte die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen um ca. 14 % reduziert werden. So konnte schon 2002 erfreulicherweise die geringste Rate an Therapieabbrüchen bei den damals neueren Antihypertensiva beobachtet werden (Marentette et al. 2002). Auch dieses Beispiel zeigt, dass Arzneimittelneuentwicklungen notwendig sind, um Therapien zu optimieren.

Es besteht allerdings kein Bedarf an geringfügig veränderten Medikamenten einer bereits bestehenden Medikamentengruppe ohne therapeutischen Fortschritt (sogenannte „Me-too-Präparate“). Diese Präparate täuschen eine Innovation vor, ohne eine echte Alternative zu bieten.

Echte Neuentwicklungen werden gebraucht und sollten charakterisiert sein durch:

- bessere Patienten-Compliance durch einmal tägliche Verabreichung, statt zwei- oder dreimaliger Gabe,
- niedrigere Nebenwirkungsraten,
- Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion,
- sozio-ökonomische Vorteile,
- verminderte oder keine Interaktion mit anderen Medikamenten,
- schnelleres Eintreten des Therapieerfolges,
- erweitertes Indikationsspektrum (Stapff 2008).

Obwohl neue Präparate vor der Zulassung und breiten Anwendung umfangreichen klinischen Prüfungen hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unterzogen werden, traten unerwünschte Effekte von Arzneimitteln in der Vergangenheit auf und sind auch für die Zukunft nicht vollständig auszuschließen.

Die Weltgesundheitsorganisation definiert: „Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) ist jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die ursächlich auf die Einnahme eines Arzneimittels zurückgeführt werden kann, welches in Dosierungen, die beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose, Therapie oder zur Modifikation physiologischer Funktionen üblich sind, verabreicht werden“ (WHO 1972). Etwas weiter gefasst ist der Begriff unerwünschte(s) Arzneimittelereignis(se) (UAE), der auch Medikamenteninteraktionen, Noncompliance (ohne Selbstintoxikation), inadäquate Therapie, Fehlgebrauch und Medikamentenüberdosierungen mit einschließt (McKenney und Harrison 1976).

Statistische Berechnungen haben ergeben, dass jedes neu zugelassene Medikament wegen UAE innerhalb von 25 Jahren mit einer 20%igen Wahrscheinlichkeit wieder vom Arzneimittelmarkt genommen wird (Heiner 2002). Zahlreiche Beispiele belegen dies. So kam es 2004 zur Marktrücknahme des umsatzstarken COX-2-Inhibitors Vioxx® (Rofecoxib) aufgrund seines erhöhten relativen Risikos für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinfarkt, Schlaganfall) (BfArM 2004:

<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2004/RI-rofecoxib-marktruecknahme.html>). Ebenso erfolgte als Konsequenz aus einigen Fällen von

Leberversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Prexige® (Lumiracoxib) in Australien im August 2007 der Entzug der Zulassung im November 2007 in Deutschland aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses (BfArM 2007:

<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2007/stp-lumiracoxib.html>).

Wegen des zeitlich verzögerten Auftretens schwerwiegender, aber reversibler Leberschädigungen wurde 2006 das Thrombosemittel Exanta® (Ximelagatran) vom Markt genommen (BfArM 2006: <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2006/RI-exanta-marktruecknahme.html>).

Ab dem 1. November 2010 durften Arzneimittel mit dem Wirkstoff Rosiglitazone (z. B. Avandia®) nicht mehr vertrieben werden, Studien mit rosiglitazonehaltigen Präparaten mussten beendet werden. Die Gründe hierfür lagen im ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis von Rosiglitazone. Kardiovaskuläre Risiken (z. B. Herzinfarkt) sprachen gegen eine weitere Anwendung (BfArM 2010: <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2010/pm11-2010.html>).

Sicherheitsbedenken der Pfizer Pharma GmbH führten im Dezember 2010 wegen nicht vorhersehbarer Verläufe schwerwiegender Leberschädigungen im Zusammenhang mit dem Einsatz des Medikamentes Thelin® (Sitaxentan) zu einer freiwilligen, weltweiten Marktrücknahme des Medikamentes sowie einem Abbruch aller klinischen Studien mit diesem Präparat (BfArM 2010:

<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2010/rhb-thelin.html>).

Das Medikament wurde vormalig zur Behandlung von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit eingesetzt.

Im April 2011 wurde in Folge potenzieller Risiken für das Auftreten von Arrhythmien bei der Anwendung von Anemet® (Dolasetron), das zur Abschwächung von Übelkeit und Erbrechen

bei zytostatischer Chemotherapie verabreicht wurde, von Sanofi-Aventis als eigenverantwortliche Vorsichtsmaßnahme diese Indikation aufgeben und demzufolge auch die Produktion von Anemet® eingestellt (BfArM 2011:

<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2011/info-anemet-tabl.html>).

Für die Verbesserung der Anwendungssicherheit von Arzneimitteln nach deren Zulassung sind das Evaluieren und die Weitermeldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelereignisse von immenser Bedeutung. Entsprechend § 6 der Musterberufsordnung für deutsche Ärzte sind alle Ärzte zur Meldung von unerwünschten Nebenwirkungen an die AkdÄ, die Bundesoberbehörde (BfArM) bzw. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) oder an den pharmazeutischen Hersteller verpflichtet (Berthold et al. 2005). Gesetzliche Grundlage hierfür ist das Arzneimittelgesetz (AMG 2012).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, UAE aufzufinden. Eine Methode stellt das Spontanmeldesystem dar. Als Spontanmeldesystem wird die systematische Erfassung und Evaluation von Verdachtsfällen unerwarteter Arzneimittelwirkungen bezeichnet, die von einer berichtenden Stelle (z. B. Klinikarzt, niedergelassener Arzt, Apotheker und Schwestern) durch eigene Initiative („spontan“) an eine zentrale Stelle in Deutschland z. B. die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) oder das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet werden (Berthold et al. 2005). Die Vorteile des Spontanmeldesystems liegen in der Möglichkeit der kostengünstigen und dauerhaften Beobachtung eines großen Arzneimittelspektrums bei einer großen Anwenderzahl und der Möglichkeit des Aufspürens bislang unbekannter UAE. Den gravierendsten Nachteil dieser Methode der Erfassung stellt die geringe Meldequote von vermuteten 5 - 10 % auch für schwere UAE, das sogenannte „Underreporting“, dar (Thürmann et al. 2005, Martin et al. 1998, Bégaud et al. 2002, Tsong 1995, Brvar et al. 2009). Ein weiteres Manko stellt die Tatsache dar, dass die Qualität der Information über ein UAE in Abhängigkeit vom Berichterstatter variiert (Tsong 1995). Thürmann wies darauf hin, dass in Deutschland in den 90er Jahren etwa 20.000 Verdachtsfälle pro Jahr an das BfArM gemeldet wurden, wobei nur 15 % notwendige Angaben zum verwendeten Arzneimittel, Auftretenszeitpunkt des UAE usw. enthielten (Thürmann et al. 1998 b). Vom 01.01.2011 bis 30.06.2011 waren es bereits 25.428 an das BfArM gemeldete Verdachtsfälle auf UAW (BfArM 2011).

Eine andere Möglichkeit, UAE aufzudecken, stellen computergestützte Überwachungen dar. Der Einsatz von computergestützten Erfassungssystemen in Krankenhäusern ermöglicht die Analyse bestimmter diagnostischer Ergebnisse (z. B. Laborparameter). Bei Abweichung von definierten Grenzwerten erfolgt ein automatisches Signal (Currie et al. 2000). Diese Methode bietet den Vorteil einer standardisierten und automatisierten Quelle, wobei einige Typen von UAE unentdeckt bleiben, z. B. Bewegungsstörungen oder psychiatrische Funktionsbeeinträchtigungen (Schmitt et al. 2000).

Eine Arbeit von Scheuerlein am Universitätsklinikum Jena (Scheuerlein 2012) vergleicht mittels computergestütztem Laborwertscreening und durch Intensiverfassung detektierte UAE und kommt zu dem Ergebnis, dass mehr UAE (37 ± 64 %) durch die Intensiverfassung eruiert wurden, 32 (55 %) durch Laborwertscreening und nur 11 identische UAE (19 %) gefunden wurden.

Die Erfassung und Bewertung von UAE erfolgt auch im Rahmen von unterschiedlich angelegten Studien. Man unterscheidet Kohorten-Studien, Fall-Kontroll-Studien und randomisierte Studien (Schneeweiß und Hasford 1999).

Kohorten-Studien verlaufen prospektiv, d. h. von der Ursache zur Wirkung. Dabei werden die Studienteilnehmer mit unterschiedlichen Arzneimittelexpositionen über eine festgesetzte Zeit im Hinblick auf das Auftreten im Voraus feststehender Erkrankungen bzw. UAE beobachtet.

Zur Bestätigung eines Anfangsverdachts auf ein UAE dienen Fall-Kontroll-Studien. Bei diesen Studien wird vom bereits eingetretenen Ereignis ausgehend nach dem Verursacher geforscht. Sie belegen den Zusammenhang zwischen Arzneimittelaufnahme und dem UAE (Högger et al. 2007). Diese retrospektiven Analysen verlassen sich auf die Kurvendurchsicht bzw. Patientenbefragungen (Tegeder et al. 1999). Nach Lau und Kollegen (Lau et al. 2000) sind allerdings 25 % der verschriebenen Medikamente nicht in den Patientenkurven der Stationen der Krankenhäuser erfasst.

Randomisierte Studien sind prospektiv. Alle in den letzten Jahren in Deutschland zugelassenen Arzneimittel wurden zunächst in randomisierten Phase-III-Studien auf Wirksamkeit und Verträglichkeit getestet, bevor sie zugelassen wurden. Bei dieser Studienart versucht man durch die Selektion der Probanden störende Einflussgrößen (z. B. hohes Alter, schwere Grunderkrankung) auszuschalten, um dadurch zu validen Ergebnissen zu gelangen.

Bei prospektiven Sammlungen von UAE im Rahmen eines intensivierten Screenings werden häufige, gewöhnlich tägliche Besuche auf ausgewählten Stationen oder Abteilungen über eine festgelegte Zeit durchgeführt, um möglichst alle Patienten und alle Ereignisse aufzuzeichnen. Sie erfordern einen hohen personellen Zeitaufwand. Da diese Form der Datenerhebung in der Lage ist, auch unbekannte UAE zu ermitteln und zusätzliche Nachforschungen, Befragungen und Tests zur Verifizierung der Kausalität eines UAE ermöglicht, wurde sie für die vorliegende Arbeit ausgewählt.

Insbesondere die Arzneimittel, die nach Phase III zugelassen wurden und in der Phase IV unter genauerer Beobachtung des medizinischen Personals stehen, werden aber auch als neue Arzneimittel von den Patienten mit besonderer Aufmerksamkeit bedacht.

Die vorliegende Arbeit soll sich daher auch aus der Sicht der Arzneimittelanwender mit der Sicherheit und dem Nutzen neuer Arzneimittel beschäftigen.

7 Zielstellung der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, ein Mittel der Pharmakovigilanz zum Erfassen von UAE in der praktischen Ausführung zu testen. Es sollten unter den ausgewählten Patentarzneimitteln, die in den Jahren 2002 bis 2009 zugelassenen wurden, die Arzneimittel herausgefunden werden, die sich als risikobehaftet oder unwirksam darstellten. Mit Hilfe der UAE-Erfassung sollten bislang unbekannte UAE eruiert werden.

Mit dieser Arbeit sollte ein Beitrag zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit, besonders durch die Weitergabe der gewonnen zusätzlichen Informationen (z.B. seltene Nebenwirkungen, Interaktionen, Altersbeschränkungen), geleistet werden, der in der Phase der Markteinführung evident ist.

Dazu wurden 84 in den Jahren 2002 bis 2009 neu zugelassene Arzneimittel ausgewählt, nach denen internistische Patienten des Universitätsklinikums Jena über einen Zeitraum von sieben Monaten mittels intensivierten Screenings befragt wurden. Auf der Basis der Excel-Tabellenkalkulation wurden die durch die Patientenbefragung gewonnenen Daten ausgewertet.

Schritte zum Erreichen der Zielstellung waren dabei:

- Weiterentwicklung des Fragebogens der Vorgängerarbeit (Egerland 2011),
 - Erstellen eines Anamnesebogens,
 - umfassende Datenerhebung,
 - Analyse, Einteilung, Kausalitätsbeurteilung der UAE-Verdachtsfälle,
 - Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren für das Auftreten von UAE,
 - Beurteilung der angewandten Methode der Pharmakovigilanz.
-

8 Material und Methoden

8.1 Datenerhebung

Diese Studie bezieht sich auf 84 ausgewählte Medikamente, die in den Jahren von 2002 bis 2009 ihre Zulassung erhielten. Untersucht wurden die folgenden Gruppen entsprechend ATC-Code: Antihypertonika, Antirheumatika/Biologika, Antibiotika/Virustatika und Antimykotika, Antidiabetika, Antiemetika, Antiallergika/Antihistaminika, Antikoagulantien, Antianämika, Migränemittel, Osteoporosemittel, Lipidsenker, Diuretika, Urologika, Kardiaka, Broncholytika, Hypnotika/Sedativa. Diese Gruppen wurden ausgewählt, da sie Erkrankungen mit einer hohen Prävalenz therapieren und somit eine große Anwenderzahl zu erwarten war. Orphan Drugs, Zytostatika oder Medikamente kleiner Anwendergruppen wie Ophthalmika fanden keine Berücksichtigung, da zum einen die zu erwartenden Fallzahlen zu gering für eine statistische Auswertung ausgefallen wären und zum anderen bei Zytostatika die Nutzen-Risiko-Bewertung einer gesonderten Beurteilung bedarf, da die zytostatische Therapie risikobehafteter ist, mit einer höheren Nebenwirkungsrate, die aber billiger in Kauf genommen werden muss.

Die Patientenbefragung umfasste die in der folgenden Medikamentenliste (Tabelle 1) aufgeführten 84 neu auf dem Markt befindlichen Arzneimittel.

Tabelle 1: Medikamentenliste

Arzneimittelgruppe	Medikament	Wirkstoff
Antihypertonika	Tracleer® Olmetec® Manyper® Thelin® Rasilez® Volibris® Bifril®	Bosentan Olmesartan Mandipin Sitaxentan Aliskiren Ambrisentan Zofenopril
Antimykotika	Vfend® Caspofungin MSD® Noxafil® Ecalta® Mycamine®	Voriconazol Caspofungin Posaconazol Anidulafungin Micafungin
Antirheumatika/Biologika	Dynastat® Danaprox® Kineret® Bextra® Humira® Arcoxia® Prialt®	Parecoxib Oxaprozin Anakinra Valdecoxib Adalimumab Etoricoxib Ziconotid

Arzneimittelgruppe	Medikament	Wirkstoff
Antirheumatika/Biologika	Orencia® Nalpain® Cimzia® Simponi® RoActemra®	Abatacept Nalbuphin Certolizumab Golimunab Tocilizumab
Antianämika	Dynepo® Micera®	Epoetin delta Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta
Migränemittel	Relpax® Allegro®	Eletriptan Frovatriptan
Antibiotika/Virustatika	Valcyte® Invanoz® Tamiflu® Hepsera® Cubicin® Tygycil® Baraclude® Altargo® Sebivo® Doribax® Xifaxan®	Valganciclovir Ertapenem Oseltamivir Adefovirdipivoxil Daptomycin Tigecyclin Entecavir Retapamulin Telbivudin Doripenem Rifaximin
Antiemetika	Emend® Aloxi® Xomolix® Ivemend®	Aprepitant Palonosetron Droperidol Fosaprepitant
Antidiabetika	Levemir® Apidra® Byetta® Januvia® Galvus® Victoza® Onglyza®	Insulindetemir Insulinglulisin Exenatide Sitagliptin Vildagliptin Liraglutid Saxagliptin
Antikoagulantien	Arixtra® Melagatran® Exanta® Angios® Pradaxa® Xarelto® Efient®	Fondaparinux Melagatran Ximelagatran Bivalirudin Dabigatranetexilat Rivaroxaban Prasugrel
Antiallergika/Antihistaminika	Ebastel® Rupafin® Alvesco® Xolair®	Ebastin Rupatadin Ciclesonid Omalizumab
Broncholytika	Spiriva®	Tiotropiumbromid
Osteoporosemittel	Forsteo® Protelos® Mimpara®	Teriparatid Strontiumranelat Cinacalcet

Arzneimittelgruppe	Medikament	Wirkstoff
	Zemplar®	Paricalcitol
Urologika	Avodart® Cialis® Levitra® Yentreve® Vesikur® Emselex® Fosrenol® Toviaz® Priligy®	Dutasterid Tadalafil Vardenafil Duloxetin Solifenacin Darifenacin Lanthanarbonat Fesoterodin Dapoxetin
Diuretika	Inspra®	Eplerenon
Kardiaka	Procoralan® Pletal® Ranexa®	Ivabradin Cilostazol Ranolazin
Hypnotika/Sedativa	Circadin®	Melatonin
Lipidsenker	Ezetrol®, Cholestagel® Tredaptive® Crestor®	Ezetimib Colesevelam Laropiprant Rosuvastatin

Die Patientenbefragung erfolgte im Universitätsklinikum Jena auf den Stationen der Kliniken für Innere Medizin. Die Stationen der Angiologie/Kardiologie, Nephrologie, Endokrinologie, Pneumologie und der Rheumatologie wurden ausgewählt, um dank eines breit gefächerten und mit vielen der zu evaluierenden Arzneimitteln behandelten Patientenspektrums möglichst hohe Fallzahlen zu erreichen. In die Studie involviert wurden grundsätzlich alle auskunftsfähigen Patienten, die zur Mitarbeit gewonnen werden konnten.

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von März 2010 bis Oktober 2010 auf Grundlage eines Patienteninterviews mit Hilfe eines Fragebogens. Ausgehend von dem in einer vorausgehenden Arbeit genutzten Fragebogen für in den Jahren 1997 bis 2001 neu zugelassene Medikamente (Egerland 2011) wurde ein neuer Fragebogen erarbeitet. Anhand dessen wurden systematisch UAE von 84 in den Jahren 2002 bis 2009 neu zugelassener Medikamente zusammengetragen.

Die Erfassung der UAE mittels Patientenbefragung erfolgte mehrmals wöchentlich, kontinuierlich, über den gesamten Zeitraum bei den sich jeweils auf den Stationen befindlichen Patienten. Nach Vorstellung der eigenen Person, des Zieles und der Vorgehensweise bei der Datenerhebung sowie der Befragung nach eingenommenen Medikamenten wurde die Mitarbeit durch das Ausfüllen der Fragebögen erbeten. Nach dem

Unterschreiben der schriftlichen Einverständniserklärung zur Mitarbeit unter Zusicherung der Anonymität der persönlichen Daten wurde pro Patient ein Fragebogen ausgehändigt. Um die Anonymisierung gewährleisten zu können, erfolgte die Notierung der Patientendaten auf einem Extrablatt. Nur die auf allen Blättern stehenden Nummern bilden die Verbindung zwischen den Personendaten und den ausgefüllten Fragebogenseiten. Die Fragebögen wurden normalerweise am folgenden Tag oder spätestens zwei Tage später persönlich wieder eingesammelt, um den Patienten ausreichend Zeit zur Beantwortung der Fragen einzuräumen. Bei Unvermögen des Patienten, den Fragebogen selbstständig auszufüllen, wurde Hilfestellung gewährt.

Im Nachgang wurden nochmals die Patientenkurven aller Studienteilnehmer eingesehen, um die dort verzeichneten aktuellen Medikationen mit den Angaben der Patienten abgleichen zu können.

Grundsätzlich erfolgte mit allen Patienten, die in den letzten drei Jahren bereits Erfahrungen mit einem oder mehreren der neuen Medikamente gesammelt hatten, bei der Rückgabe der Fragebögen ein Patienteninterview mit anschließender Akteneinsichtnahme und bei widersprüchlichen Angaben nach Möglichkeit eine Befragung des behandelnden Arztes bzw. des Hausarztes. Ebenso wurden in unsicheren Fällen - mit Einverständnis des Patienten - Befunde von den Hausärzten angefordert.

8.2 Fragebogaufbau

Grundlage der Befragung war der von Egerland (Egerland 2011) entwickelte Fragebogen, der als Fragebogenentwurf diente. Unter Berücksichtigung der Erfahrungen, die in dieser Arbeit mit dem dort verwendeten Fragebogen gesammelt werden konnten, wurde für die interessierenden Präparate ein Fragebogenentwurf erstellt, der die Probanden weitestgehend ansprechen und sie zur Mitarbeit motivieren sollte. Dabei wurde darauf geachtet, dass unmotiviertes Zustimmung so weit als möglich durch die Fragetechnik ausgeschlossen war. In einem Pretest bei einer Stichprobe von $n = 12$ wurde überprüft, wie viel Zeit die Bearbeitung beansprucht und ob die Fragen verständlich formuliert sind. Nach marginalen Korrekturen wurde die revidierte Fassung des Fragebogens für die Datenerhebung genutzt. Der überarbeitete Fragebogen enthält nun eine separate Spalte für Verträglichkeit, mit der neu eingeführten Bewertungsmöglichkeit von eins (sehr gut) bis

sechs (sehr schlecht). Daneben befindet sich eine Spalte für Bemerkungen zu Nebenwirkungen/Wirkungen. Insbesondere die Einführung dieser Spalte sollte die Möglichkeit einer genauen Bewertung verbessern. Ein komplettes Fragebogen-Muster ist im Anhang 1 ersichtlich.

Das Deckblatt zum „Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Wirkungen neuer Arzneimittel“ beinhaltet die Patientendaten (Familien- und Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der stationären Aufnahme und die Station sowie die Einverständniserklärung des Patienten zur Verwertung seiner Angaben). Auf jedem Blatt des Fragebogens befindet sich die jeweilige (dreistellige) Fallnummer mit dem Zahlencode zur Anonymisierung und Zuordnung der Patientendaten. Die zweite Seite enthält die Bitte um die Mitarbeit der Patienten und die Anleitung zum Ausfüllen der dann folgenden Medikamententabellen-Blätter. Dem zweiten Blatt folgen acht Fragebogenseiten, auf denen die Medikamente in Wirkungsgruppen eingeteilt und mit dem Handelsnamen benannt sind. Daneben befindet sich die Spalte für die Aussagen zur Einnahme (Einnahmezeitraum (von...bis...), Einnahmedosis und Einnahmehäufigkeit). Daran schließt sich die Spalte der Verträglichkeit an (von 1 - sehr gut verträglich bis 6 - sehr schlecht verträglich). In der rechten Spalte werden die persönlichen Erfahrungen des Patienten mit dem neuen Medikament im Hinblick auf die Wirkung (im Bezug zur Vormedikation) und eventuelle Nebenwirkungen verbal erfasst. Lückenhaft ausgefüllte Patientenfragebögen wurden gemeinsam vervollständigt.

8.3 Fragebogenbearbeitung und Datenverarbeitung

Zunächst erfolgte gleich bei der Entgegennahme der Fragebögen ein erster informativer Blick auf die Patientenangaben. Die Fragestellungen dabei lauteten: Erhält oder erhielt (innerhalb der letzten drei Jahre) der Patient eines oder mehrere neu zugelassene Medikamente? Wenn ja, beklagte er Nebenwirkungen? Mit Patienten, auf deren Fragebögen die Einnahme neu zugelassener Medikamente vermerkt war, wurde ein detailliertes Patienteninterview geführt, hierfür wurde ein vorher erstellter Anamnesebogen ausgefüllt. Dieser diente der Erfassung von Einflussfaktoren für das Auftreten von UAE. Neben Angaben zur Person (Gewicht, Größe, BMI), Risikofaktoren (Alkohol, Nikotin, Drogen sowie Allergien), enthielt der Anamnesebogen eine Spalte für Vor- und Begleiterkrankungen. Ebenso wurde

hier die Komedikation mit aufgelistet. Bei vermeintlichen UAE wurden diese detailliert dokumentiert, mit genauen Angaben zu Beschwerdezeitraum, Beschwerdehäufigkeit sowie einer ausführlichen Beschreibung der jeweiligen Nebenwirkung und des weiteren Verlaufs. Als nächstes wurde nach einer eventuellen Unterbrechung der Medikation in Hinblick auf eine unmittelbare Beschwerdeminderung sowie nach einer eventuellen Reexposition und deren Auswirkungen gefragt. In Fällen einer zeitnahen Verordnung (erst während des Klinikaufenthaltes oder kurz davor), konnte das Auftreten von UAE noch nicht eingeschätzt werden. Daher erfolgte nach sechs bis acht Monaten eine telefonische Rückfrage zur Vervollständigung der Befragungsergebnisse. Die in den Fragebögen erfassten Daten wurden mit Hilfe der Excel-Tabellenkalkulation (Office 2007) zur Auswertung aufbereitet.

8.4 Charakterisierung des Patientenkollektivs mit neuen Medikamenten

Die in der Excel-Tabelle aufgelisteten Daten wurden zur Beschreibung der befragten Patienten mit den ausgewählten neuen Medikamenten herangezogen. Um die Gesamtheit der eingenommenen Arzneimittel eruieren zu können, mussten oft ältere Medikamenten-Einnahme-Pläne beschafft und ausgewertet werden. Entweder gelang dies durch den Patienten selbst auf Grund alter Einnahmepläne oder die Informationen wurden anhand älterer Arztbriefe aus den Patientenakten erfasst bzw. durch telefonische Nachfrage vom jeweiligen Hausarzt erbeten. Die Anzahl der Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen wurde wie die Anzahl der eingenommenen Medikamente ermittelt.

Es fanden nur die Daten der Patienten Beachtung, die mit mindestens einem der vorher ausgewählten Medikamente behandelt wurden. Dieses Kollektiv wurde im Hinblick auf das Auftreten von UAE in zwei verschiedene Gruppen aufgeteilt, je nachdem ob Nebenwirkungen geschildert wurden oder nicht. Somit ergab sich eine mit neuen Medikamenten behandelte Gruppe, die UAE angab und eine Gruppe ohne geschilderte Nebenwirkungen. Diese beiden Gruppen wurden anschließend in Bezug auf das Geschlecht, das Alter, den BMI, den Nikotinkonsum, die Komedikation und die Anzahl der Vorerkrankungen gegenüber gestellt, um mögliche Einflussfaktoren für das Auftreten von UAE herausarbeiten zu können.

8.5 Einteilung und Beurteilung der UAE

8.5.1 Einteilung der UAE

Die durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen hervorgerufenen Organstörungen wurden nach dem System-Organ Classes Code (SOC-Code) der Adverse Reaction Terminologie des WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring (WHO-ART 1995) eingeteilt.

8.5.2 UAE- Schweregrad

Die Beurteilung der Schweregrade der gefundenen UAE erfolgte nach der Klassifikation von Hartwig (Hartwig et al. 1992). Die verschiedenen Level geben Auskunft über die Folgen der UAE, das Ausmaß ihrer Auswirkung auf den Organismus und die klinische Relevanz.

Die Arzneimittelereignisse wurden dementsprechend in sieben Level eingeteilt:

Level 1: eine Veränderung der Behandlung mit dem verdächtigen Medikament war nicht notwendig;

Level 2: eine Unterbrechung, ein Abbruch oder eine anderweitige Änderung der Behandlung mit dem verdächtigen Medikament war notwendig, aber es wurde kein Antidot oder eine andere spezifische Behandlung nötig und der Krankenhausaufenthalt wurde nicht verlängert;

Level 3: wie Level 2 und ein Antidot oder eine andere spezifische Behandlung waren notwendig, aber der Krankenhausaufenthalt wurde nicht verlängert;

Level 4: wie Level 3 und der Krankenhausaufenthalt wurde um mindestens einen Tag verlängert oder das UAE war Grund für die Krankenhausaufnahme;

Level 5: wie Level 4 und eine Intensivpflege war notwendig;

Level 6: jedes UAE, das zu einer dauerhaften Schädigung des Patienten führte;

Level 7: jedes UAE, das direkt oder indirekt zum Tod des Patienten führte.

8.5.3 UAE-Typisierung

Da die UAE unterschiedlicher Natur sein können, wurden die UAE hinsichtlich ihrer pharmakologischen Reaktion nach Rawlins und Thompson (Rawlins und Thompson 1977, Rawlins 1981) in Typ A (augmented) und B (bizarre) sowie nach Edwards und Aronson (Edwards und Aronson 2000) zusätzlich in die Gruppe C (chronic) eingeordnet.

In den Fällen, bei denen es schwer oder unmöglich ist, ein UAE zuzuordnen, wird die Reaktion als nicht beurteilbar eingestuft.

8.5.4 Kausalitätsanalyse

Ob Beeinträchtigungen des Patienten durch das Auftreten von UAE mit der Einnahme eines Arzneimittels zusammen hängen oder nicht, ist bei der Beurteilung von UAE Verdachtsfällen von zentraler Bedeutung. Aus diesem Grund erfolgte die Überprüfung des Zusammenhangs aller UAE Fälle mit den eingenommenen Medikamenten.

8.5.4.1 Primäre Kausalitätsanalyse

Die ermittelten UAE wurden zunächst einer primären Kausalitätsüberprüfung unterzogen. Unter Zuhilfenahme der Fachinformationen der Hersteller, der Gebrauchsinformationen der Hersteller, der Fachliteratur für Pharmakologie und Toxikologie, der Roten Liste, der Gelben Liste sowie gemäß des ifap indexes erfolgte eine Sichtung der bereits bekannten Arzneistoffwirkungen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Die in der Arbeit ermittelten UAE wurden mit den in der Literatur gefundenen Angaben verglichen. Es erfolgte eine Einteilung in vier Stufen nach Bénichou (Bénichou 1997):

- B3 Nebenwirkungen sind in der Literatur beschrieben,
- B2 ähnliche Nebenwirkungen sind für den Arzneistoff oder verwandte Verbindungen beschrieben,
- B1 weder B0 noch B2 oder B3 treffen zu,
- B0 es wurden keine relevanten Veröffentlichungen gefunden.

8.5.4.2 Sekundäre Kausalitätsanalyse nach Bégaud

Die sekundäre Kausalitätsanalyse erfolgte unter Verwendung des Entscheidungsalgorithmus von Bégaud (Bégaud et al. 1985). Bei diesem Algorithmus handelt es sich um ein formalisiertes Verfahren, das zur reversiblen und exakten Einstufung eines UAE hinsichtlich des Vorhandenseins einer ursächlichen Wirkung eines bestimmten Medikamentes dient. Die eingenommenen Arzneimittel werden hinsichtlich ihres chronologischen Zusammenhangs

und bezüglich eines symptomatischen Zusammenhangs überprüft. Resultat der Überprüfung ist die intrinsische Imputabilität, die in fünf Stufen die Wahrscheinlichkeit der Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen dem eingenommenen Medikament und dem Auftreten des UAE angibt.

Der kausale Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und dem UAE gilt als:

I0: ausgeschlossen

I1: zweifelhaft

I2: möglich

I3: wahrscheinlich

I4: sehr wahrscheinlich.

Die Bewertung der Imputabilität basiert auf der Beurteilung von vier chronologischen und drei symptomatischen Kriterien, die in zwei Entscheidungstabellen erfasst werden und zur abschließenden Beurteilung in einer dritten Tabelle zusammengekommen zur Imputabilitätsstufe führen. Die im Anhang 4 zu findenden Tabellen stellen den Ablauf des Bewertungsalgorithmus dar.

8.6 Erfassung der Einflussfaktoren

Von allen Patienten, die mit mindestens einem der ausgesuchten neuen Medikamente therapiert wurden, wurden das Geschlecht, das Lebensalter, der BMI, der Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Allergien und Vorerkrankungen mit entsprechender Komedikation notiert, um mögliche prädisponierende Faktoren für das Auftreten von UAE zu finden.

8.7 Medikamentenanalyse hinsichtlich Verordnungshäufigkeiten, Nebenwirkungsraten und Wirksamkeit

Untersucht wurden 84 ausgewählte Medikamente verschiedener Medikamentengruppen, die in den Jahren 2002 bis 2009 ihre Zulassung erhielten. Unter Anwendung der Excel-Tabellenkalkulation wurde ermittelt, wie viele Patienten eines oder mehrere der neuen Medikamente einnahmen. Es erfolgte eine Berechnung der Nebenwirkungsraten der verordneten neuen Arzneimittel und eine Einschätzung der Verträglichkeit sowie der Wirksamkeit im Vergleich zur Vormedikation.

9 Ergebnisse

9.1 Ermittelte Fallzahlen

Im Untersuchungszeitraum von März 2010 bis Oktober 2010 wurden in den Kliniken für Innere Medizin des Universitätsklinikums Jena 1.000 Fragebögen an die Patienten ausgeteilt. Um ein möglichst breites Patientenspektrum zu erreichen, wurden folgende Stationen ausgesucht: Angiologie (Station 120), Kardiologie (Station 420), Nephrologie (Station 430), Endokrinologie (Station 431), Pneumologie (Station 440), Rheumatologie (Station 441), Onkologie (Station 460). Die stationäre Verteilung der Patienten sowie die am häufigsten verordneten neuen Medikamente der jeweiligen Stationen sind in Tabelle 2 ersichtlich.

Der Rücklauf betrug 814 Bögen, wovon 12 nicht verwertbar waren. Somit konnten insgesamt 802 Fragebogensätze mit verwertbaren Patientendaten für die Auswertung herangezogen werden, das waren 80,2 % der ausgegebenen Bögen.

Tabelle 2: Übersicht Stationen

Station	Anzahl Patienten	Patienten mit neuen Medikamenten	Patienten ohne neue Medikamente	Neue Medikamente, die von den Patienten am häufigsten eingenommen wurden
120	150	69	81	Ezetrol®(20), Spiriva®(12), Inspra®(11), Rasilez®(10)
420	177	84	93	Inspra®(26), Spiriva®(18), Ezetrol®(15), Rasilez®(11)
430	96	62	34	Valcyte®(22), Mimpara®(17), Rasilez®(12), Ezetrol®(9)
431	118	66	52	Levemir®(31), Victoza®(9), Ezetrol®(6), Rasilez®(7)
440	125	83	42	Spiriva®(63), Inspra®(6), Ezetrol®(5), Arcoxia®(3)
441	133	74	59	Arcoxia®(28), Humira®(8), Spiriva®(9), Olmetec®(7)
460	3	3	0	Emend®(2), Noxafil®(1), Valcyte®(1), Vfend®(1)
Summe	802	441	361	

9.1.1 Medikamentenanzahl

Die erfassten 441 Patienten mit neuen Medikamenten nahmen zum Zeitpunkt der Befragung bzw. zum Zeitpunkt des Eintretens des UAE (falls das UAE schon längere Zeit zurück lag) im Durchschnitt $9,5 \pm 4,08$ Medikamente (Median: 9) ein. Gezählt wurden alle Medikamente, die von den Patienten eingenommen wurden. Bei den Verordnungen lagen die Frauen mit durchschnittlich $9,3 \pm 4,03$ Medikamenteneinnahmen (Median: 9) sogar leicht hinter den männlichen Teilnehmern, die im Durchschnitt $9,7 \pm 4,12$ Medikamente (Median: 9) einnahmen (siehe Abbildung 1).

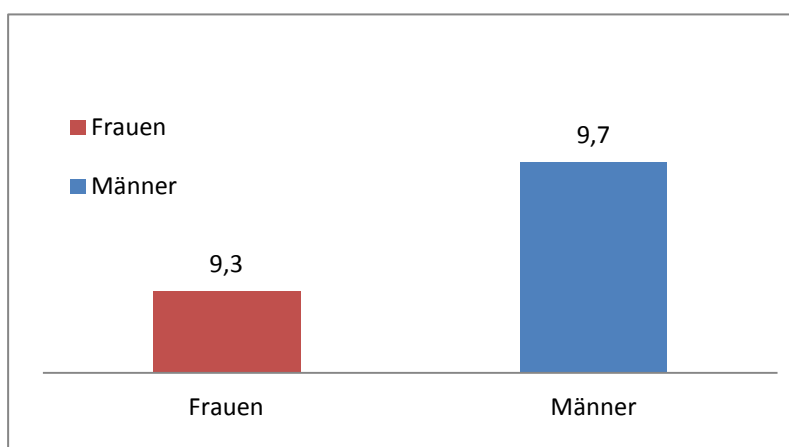


Abbildung 1: Durchschnittliche täglich eingenommene Medikamentenanzahl von Männern und Frauen, die auch neue Medikamente erhielten

Einer der eingeschlossenen Patienten (0,23 %) erhielt eine Monotherapie, 1,81 % (8 Patienten) nahmen zwei, 4,54 % (20 Patienten) nahmen drei, 2,49 % (11 Patienten) nahmen vier, 6,58 % (29 Patienten) nahmen fünf und 84,35 % (372 Patienten) nahmen mehr als fünf Medikamente ein, dargestellt in Abbildung 2.

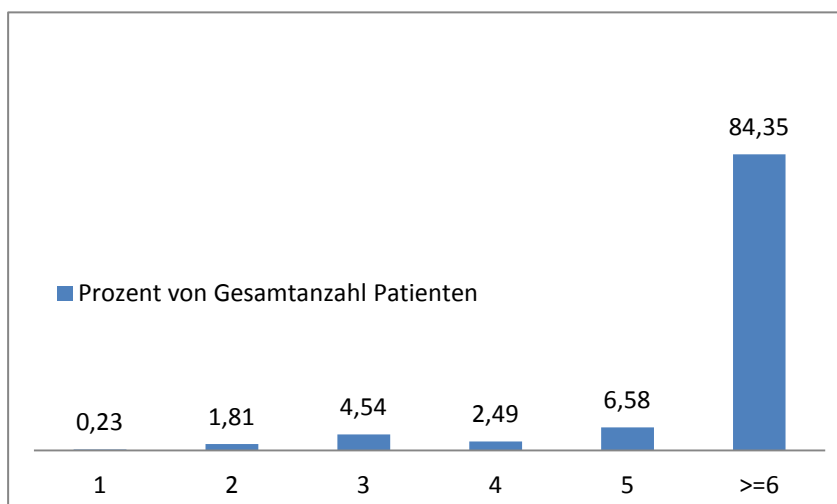


Abbildung 2: Prozentuale Aufteilung der Medikamentenanzahl (Einnahme von Medikamenten je Patient, nur Patienten mit neuen Medikamenten)

9.1.2 Anzahl der Vor- und Begleiterkrankungen

Als Vor- und Begleiterkrankungen wurden die bis zum Zeitpunkt des Auftretens des UAE bestehenden Erkrankungen definiert. Lag das UAE bereits längere Zeit (z. B. 2 Jahre) zurück, so musste die Anzahl an Diagnosen berücksichtigt werden, die bis zum damaligen Zeitpunkt bereits bestanden. Aktuell neu aufgetretene Erkrankungen blieben in diesen Fällen dann unberücksichtigt. Um die Häufigkeit des Auftretens der wichtigsten Erkrankungen in der Studienpopulation mit neuen Medikamenten erfassen zu können, wurde jeder Patient nach folgenden häufigen Diagnosen gescreent: Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit/Myokardinfarkt, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, maligne Tumore und Niereninsuffizienz. Weitere, nicht in diese Kategorien fallende chronische Vor- und Begleiterkrankungen (z. B. Glaukom, benigne Prostatahyperplasie) wurden unter der Rubrik „andere Erkrankungen“ zusammengefasst.

Im Mittel litt jeder erfasste Patient mit neuen Medikamenten an insgesamt $6,49 \pm 2,77$ Erkrankungen (Median: 6). Die Männer in dieser Untersuchung zeigten mit durchschnittlich $6,55 \pm 2,86$ Erkrankungen (Median: 6) mehr Vor- und Begleiterkrankungen als die Frauen mit im Mittel $6,26 \pm 2,71$ Erkrankungen (Median: 6). Diese Ergebnisse der geschlechtsspezifisch erfassten Anzahl der Diagnosen korrelierten mit denen der Arzneimittellanzahl. Die in die Studie eingeschlossenen Männer nahmen mehr Medikamente ein, da sie auch unter mehr Vor- und Begleiterkrankungen litten als die Frauen.

Nach welchen Medikamenten gefragt wurde und welche Arzneimittel von den Patienten eingenommen wurden, ist im Kapitel 9.4.1 dargestellt.

9.2 Einteilung und Beurteilung der UAE

Von den 802 interviewten Personen hatten 361 bis zum Befragungszeitpunkt noch nie eines der gelisteten neu zugelassenen Medikamente eingenommen. Immerhin 441 Patienten (54,99 %) erhielten bereits mindestens ein neues Medikament. Da manche Patienten mehrere neue Medikamente einnahmen und bei manchen Nebenwirkungen beklagten, bei anderen nicht, kommt man auf insgesamt 492 Patientenbewertungen (von 441 Patienten). Insgesamt konnten auf diese Weise 212 Nebenwirkungen registriert werden. Dies entspricht

bei 635 Datensätzen mit 597 neuen Medikamenteneinnahmen einer UAE-Rate von 33,38 %. Zur Veranschaulichung der Datenlage dient Anhang 5.

9.2.1 SOC-Zuordnung der UAE

Die insgesamt 212 UAE, die durch die Patientenbefragungen ermittelt wurden, manifestierten sich in unterschiedlichen Organsystemen. Die 212 erfassten UAE konnten 24 verschiedenen Organsystemen zugeordnet werden. Die Abbildung 3 zeigt einen Überblick über die Verteilung der UAE nach dem SOC-Schema.

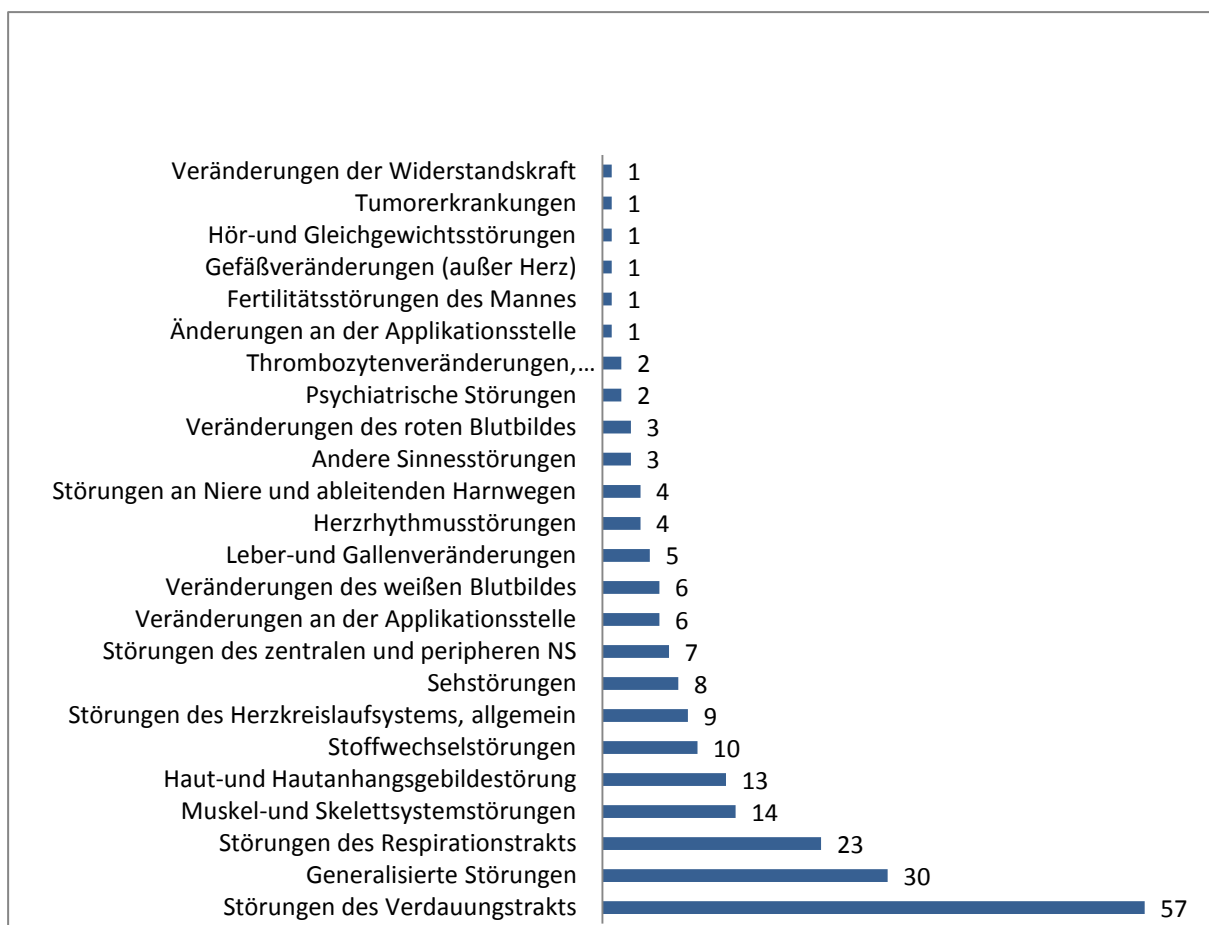


Abbildung 3: Anzahl der UAE (nach SOC-Code) pro Organsystem

Nachfolgend sollen die fünf am häufigsten aufgetretenen Organsystemstörungen und die auslösenden Arzneimittel etwas genauer betrachtet werden. Am zahlreichsten waren Störungen des Verdauungstraktes mit 26,9 % (57 Fälle) aller UAE. Sie wurden am häufigsten durch Arcoxia® (12 Fälle), Victoza® (11 Fälle), Rasilez® (6 Fälle) und Ezetrol® (5 Fälle) verursacht. Die Patienten berichteten von leichter bis schwerer Übelkeit, Magenschmerzen,

Diarrhö oder Obstipation und selten von Erbrechen. Eine 62-jährige Patientin litt nach achtmonatiger Einnahme von Arcoxia® an einer schweren Gastritis.

Mit 14,2 % (30 Fälle) folgten die generalisierten Störungen. Hierzu zählten unerwünschte Wirkungen wie Mundtrockenheit und Appetitverlust bzw. Gewichtsverlust, sofern keine andere Ursache für die Störungen ausgemacht wurde (Tumor, vegetative Überreaktion, psychische Störungen etc.) sowie Müdigkeit, Schwäche und Abgeschlagenheit.

Mundtrockenheit wurde allein in zwölf Fällen unter der Therapie mit Spiriva® gefunden.

Unter der Einnahme von Victoza® und Byetta® kam es bei fünf Patienten zu einer teilweise starken Appetitminderung und einer damit verbundenen Gewichtsabnahme, die allerdings oftmals erwünscht war. Vier dieser Patienten berichteten zusätzlich von Unwohlsein und Schlappeheit unter der Einnahme dieser Antidiabetika.

10,8 % (23 Fälle) der UAE zählten zu Störungen des Respirationstraktes. Bei der Gabe von Rasilez® und Olmetec® kam es in einigen Fällen zu Reizhusten. Ein 60-jähriger Patient berichtete unter der Einnahme von Inspra® über nächtliche Hustenattacken. Unter der Einnahme von Spiriva® klagten sechzehn Personen über Heiserkeit, Husten und Stimmprobleme (tiefe, raue Stimme bekommen) bis Stimmverlust bei langem Sprechen. Zwei Teilnehmerinnen berichteten über regelmäßig auftretende Luftnot seit der Verordnung von Humira®.

Die Muskel- und Skelettsystemstörungen machten 6,6 % (14 Fälle) aller gefundenen UAE aus. Allein in neun Fällen wurden sie durch Ezetrol® ausgelöst und äußerten sich in Muskelschmerzen, Gliederschmerzen und Muskelschwäche sowie Muskelkrämpfen (v. a. Wadenkrämpfe). Unter der Gabe von Inspra® kam es ebenfalls in zwei Fällen zu Muskelkrämpfen. Eine Patientin berichtete über Muskelabbau mit nachgewiesener Erhöhung der CK und Muskelschmerzen unter Valcyte®. Eine 68-jährige Frau klagte über muskuloskelettale Schmerzen und Gelenksteifheit unter Humira®.

Mit 6,1 % (13 Fälle) folgten an fünfter Stelle UAE der Haut- und Hautanhangsgebilde mit leichten Reaktionen, die sich als Arzneimittellexantheme mit Juckreiz und Rötung äußerten. Sie wurden durch Arcoxia®, Inspra® und Levemir® ausgelöst. Weiterhin traten Hautreaktionen durch den Einsatz von Spiriva® auf, in Form von Stomatitis, Mundsoor und Mundwinkelrhagaden. Eine 77-jährige Patientin berichtete von einem Arzneimittellexanthem mit starker Blasenbildung und extremen Juckreiz, nach Einnahme von Tamiflu®, welches sogar zu einer Krankenhausaufnahme führte. Eine Übersicht gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Häufigste Organsystemstörungen

UAE	verursacht durch Medikament	Wirkstoff	Anzahl von UAE
Störungen des Verdauungstraktes			57
	Arcoxia®	Etoricoxib	12
	Victoza®	Liraglutid	11
	Rasilez®	Aliskiren	6
	Ezetrol®	Ezetimib	5
	Mimpara®	Cinacalcet	3
	Tamiflu®	Oseltamivir	3
	Byetta®	Exenatide	2
	Januvia®	Sitagliptin	2
	Levemir®	Insulindetemir	2
	Allegro®	Frovatriptan	1
	Bextra®	Valdecoxib	1
	Ebastel®	Ebastin	1
	Efient®	Prasugrel	1
	Emselex®	Darifenacin	1
	Fosrenol®	Lanthancarboxonat	1
	Galvus®	Vildagliptin	1
	Olmetec®	Olmesartan	1
	Ranexa®	Ranolazin	1
	Valcyte®	Valganciclovir	1
	Yentreve®	Duloxetine	1
Generalisierte Störungen			30
	Spiriva®	Tiotropiumbromid	13
	Victoza®	Liraglutid	5
	Byetta®	Exenatide	3
	Allegro®	Frovatriptan	2
	Valcyte®	Valganciclovir	2
	Arcoxia®	Etoricoxib	1
	Ebastel®	Ebastin	1
	Mimpara®	Cinacalcet	1
	Ranexa®	Ranolazin	1
	Tamiflu®	Oseltamivir	1
Störungen des Respirationstraktes			23
	Spiriva®	Tiotropiumbromid	16
	Humira®	Adalimumab	2
	Inspira®	Eplerenon	2
	Olmetec®	Olmesartan	2
	Rasilez®	Aliskiren	1
Muskel- und Skelettsystemstörungen			14
	Ezetrol®	Ezetimib	9
	Inspira®	Eplerenon	2
	Humira®	Adalimumab	1
	Pletal®	Cilostazol	1
	Valcyte®	Valganciclovir	1

UAE	verursacht durch Medikament	Wirkstoff	Anzahl von UAE
Haut-und Hautanhangsgebildestörung			13
	Spiriva®	Tiotropiumbromid	5
	Arcoxia®	Etoricoxib	3
	Inspira®	Eplerenon	2
	Levemir®	Insulindetemir	2
	Tamiflu®	Oseltamivir	1

9.2.2 UAE-Schweregrade

Am häufigsten traten leichte Nebenwirkungen der Level 1 und Level 2 auf. 93 (44 %) der 212 UAE waren allein dem Schweregrad 2 zuzuordnen und 72 UAE (34 %) dem Schweregrad 1. Wesentlich seltener wurden die höheren Schweregrade registriert. 25 UAE (12 %) wiesen den Schweregrad 3 und 21 UAE (10 %) den Schweregrad 4 auf. Level 5 wurde nur einmal registriert. Diese Nebenwirkung betraf eine Frau, die nach siebenmonatiger Einnahme von Arcoxia® aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse intensivpflichtig wurde. Die Level 6 und 7 traten gar nicht auf. Die graphische Darstellung beinhaltet Abbildung 4.

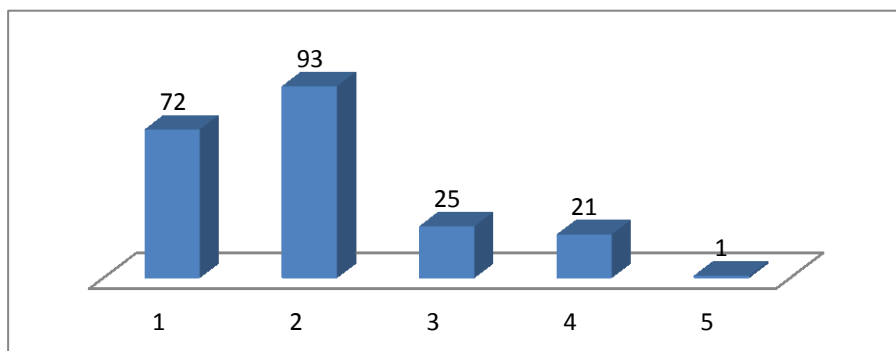


Abbildung 4: Verteilung von UAE-Schweregraden, Einteilung der UAE-Schweregrade nach Hartwig et al. 1992 (absolute Werte)

9.2.3 UAE-Typisierung

Bei der computergestützten Auswertung zeigte sich ein deutliches Überwiegen der Typ A-Reaktionen, d. h. 173 UAE (81 %) verliefen quantitativ abnorm, entsprachen aber den pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels. In 27 Fällen (13 %) kam es zu einer Typ B-Reaktion, also zu einer qualitativ abnormen Reaktion auf das Arzneimittel. Die Typ C und die nicht beurteilbaren UAE lagen mit deutlichem Abstand seltener vor. In gerade einmal sechs Fällen (3 %) konnte von Typ C-Reaktionen gesprochen werden. Sechs UAE (3 %) wurden als nicht beurteilbar eingestuft. Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 5 dargestellt.

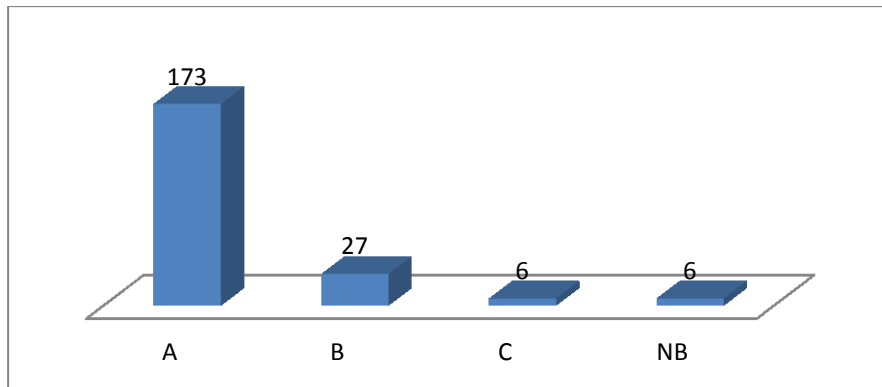


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der UAE-Typen A,B und C

9.2.4 UAE-Kausalitätsanalyse

Die potenziellen UAE aller erfassten Medikamente wurden einer sekundären Kausalitätsanalyse unterzogen. Dazu wurden die gesammelten Informationen zu den UAE-Fällen analysiert. Die Kausalitätsanalyse nach Bégaud (Bégaud et al. 1985), ersichtlich im Anhang 4, erbrachte dann für 23 % (n = 49) einen ausgeschlossenen bis zweifelhaften (I0/I1), für 48 % (n = 102) einen möglichen (I2), für 27 % (n = 58) einen wahrscheinlichen (I3) und für 2 % (n = 3) einen sehr wahrscheinlichen (I4) Zusammenhang zwischen dem eingenommenen Medikament und der unerwünschten Arzneimittelwirkung. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 6 graphisch sowie in Tabelle 4 detailliert dargestellt.

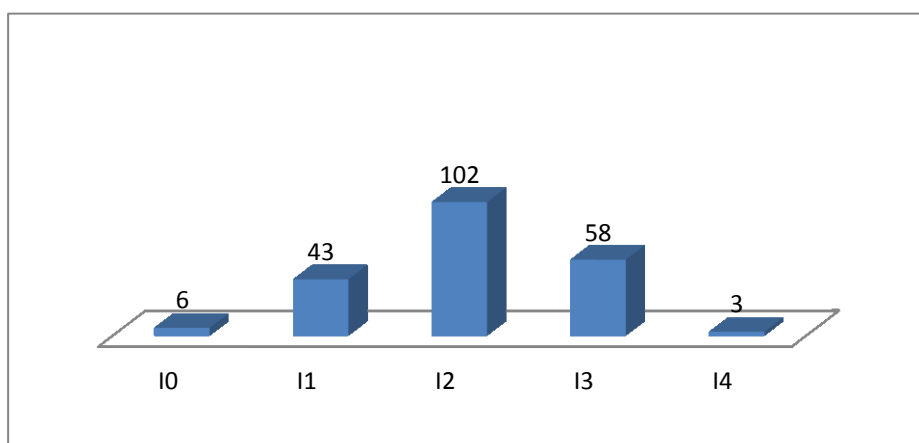


Abbildung 6: Ergebnis der Kausalitätsanalyse nach Bégaud

Tabelle 4: Kausalitätsbeurteilung

Medikament	Wirkstoff	I0	I1	I2	I3	I4	Anzahl UAE
Allegro®	Frovatriptan			2	2		4
Arcoxia®	Etoricoxib		6	10	6	1	23
Avodart®	Dutasterid		1				1
Bextra®	Valdecoxib				1		1
Byetta®	Exenatide	1		2	2		5
Cialis®	Tadalafil			1			1
Circadin®	Melatonin				1		1
Crestor®	Rosuvastatin		1				1
Ebastel®	Ebastin		1	1			2
Efient®	Prasugrel		1		1		2
Emselex®	Darifenacin			1			1
Ezetrol®	Ezetimib		2	10	4		16
Forsteo®	Teriparatid		1				1
Fosrenol®	Lanthancarboxonat			2			2
Galvus®	Vildagliptin			1			1
Humira®	Adalimumab		2	3	1		6
Inspra®	Eplerenon	1	3	2	2		8
Januvia®	Sitagliptin			3	1		4
Levemir®	Insulindetemir		3	3	7	2	15
Levitra®	Vardenafil				1		1
Mimpara®	Cinacalcet		1	1	2		4
Olmetec®	Olmesartan	2	2	2	3		9
Pletal®	Cilostazol		1				1
Procoralan®	Ivabradin		1	1	3		5
Ranexa®	Ranolazin		1		1		2
Rasilez®	Aliskiren		3	6	3		12
Spiriva®	Tiotropiumbromid	1	5	22	9		37
Tamiflu®	Oseltamivir		2	5			7
Tracleer®	Bosentan			1			1
Tredaptive®	Laropiprant			1			1
Valcyte®	Valganciclovir	1	5	8	3		17
Victoza®	Liraglutid		1	13	5		19
Yentreve®	Duloxetin			1			1
Gesamtergebnis		6	43	102	58	3	212

I0 ausgeschlossen
 I1 zweifelhaft
 I2 möglich
 I3 wahrscheinlich
 I4 sehr wahrscheinlich

9.3 Berücksichtigte Einflussfaktoren

Als prädisponierende Faktoren für das Auftreten von UAE gelten Geschlecht, Alter, BMI, Multimedikation, Multimorbidität, Alkoholkonsum, Rauchverhalten, Allergien und genetische Dispositionen. Um einige dieser Einflussfaktoren herausarbeiten zu können, war es notwendig, das Gesamtkollektiv der Patienten mit neuen Medikamenten in zwei Gruppen

einzuteilen und zwar in eine Gruppe mit Nebenwirkungen und eine Gruppe ohne Nebenwirkungen. Diese Einteilung bereitete anfangs Schwierigkeiten, da etliche Patienten bereits mit mehreren neuen Arzneimitteln Erfahrungen gesammelt hatten. So kam es in einigen Fällen dazu, dass ein und derselbe Patient zwei oder mehr neue Medikamente einnahm und bei einem dieser Arzneimittel Nebenwirkungen angab, bei einem anderen neuen Arzneimittel wiederum nebenwirkungsfrei blieb. Somit war es unmöglich, diese Patienten eindeutig in eine der beiden Gruppen einzuordnen. Aus diesem Grund wurden die Auswertungen nicht anhand von Patientenzahlen vorgenommen, sondern mit Hilfe von Datensätzen. Patienten mit mehreren neuen Medikamenten wurden entsprechend der Anzahl ihrer neuen Arzneimittel mehrfach gezählt. Es ergaben sich damit insgesamt 635 Datensätze für die 441 erfassten Patienten mit neuen Medikamenten. Bei den Frauen ergaben sich 293 Datensätze. Für die Männer wurden 342 Datensätze erstellt. Insgesamt konnten 212 Datensätze mit Nebenwirkungen registriert werden. 114 stammten von Frauen und 98 von Männern. Sie stellten die Nebenwirkungsgruppe dar. Dem gegenüber stand die Gruppe ohne Nebenwirkungen. Sie umfasste die restlichen 423 Datensätze, wobei 179 Datensätze von weiblichen Teilnehmerinnen und 244 Datensätze von männlichen Teilnehmern stammten. Anhand dieser beiden Gruppen sollte untersucht werden, welche Faktoren das Auftreten von UAE begünstigen. Einen Überblick über diese Aufteilung bietet neben Abbildung 7 auch Anhang 5 mit der Daten-Übersicht.

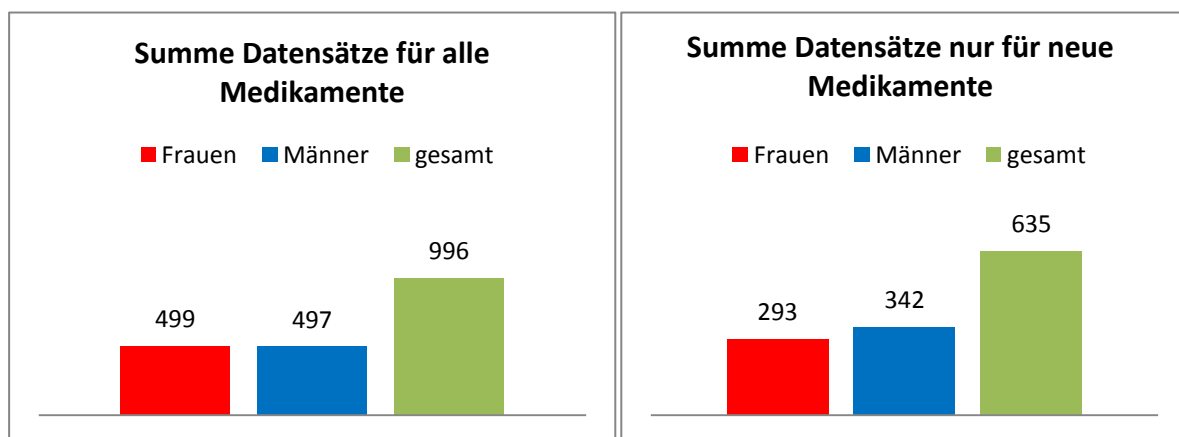


Abbildung 7: Erfasste Datensätze insgesamt, sowie nur für neue Medikamente

Die beiden neu geschaffenen Gruppen wurden hinsichtlich des Geschlechts, des Alters, des BMI und des Rauchverhaltens verglichen.

9.3.1 Geschlecht und Alter

Beim Betrachten der Angaben der Patienten mit neuen Medikamenten zeigte sich ein Überwiegen der Nebenwirkungen bei Frauen. Die Frauen zeigten mit 114 (17,95 %, bezogen auf 635 Datensätze) aufgeführten Nebenwirkungen mehr UAE als die Männer mit 98 (15,43 % bezogen auf 635 Datensätze) angegebenen Nebenwirkungen. Frauen waren demzufolge gefährdeter, Nebenwirkungen zu erleiden, siehe dazu Abbildung 8.

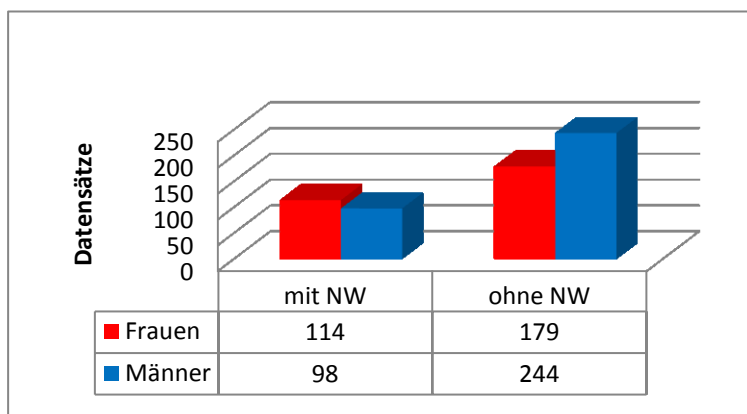


Abbildung 8: Geschlechtsunterschiede zwischen der Gruppe mit Nebenwirkungen und der Gruppe ohne Nebenwirkungen (nur Patienten mit neuen Medikamenten)

Die Ermittlung des Altersdurchschnitts beider Gruppen erbrachte ein unerwartetes Ergebnis. Die Patientengruppe mit Nebenwirkungen hatte mit einem Mittelwert von $62,59 \pm 13,57$ Jahren (Median: 62) ein deutlich geringeres Alter als die Gruppe ohne Nebenwirkungen mit durchschnittlich $64,35 \pm 13,32$ Jahren (Median: 67). Betrachtete man Männer und Frauen getrennt, war dieses Ergebnis bei beiden Geschlechtern zu finden, allerdings bei den Männern noch ausgeprägter als bei den Frauen. Abbildung 9 veranschaulicht dieses Ergebnis.

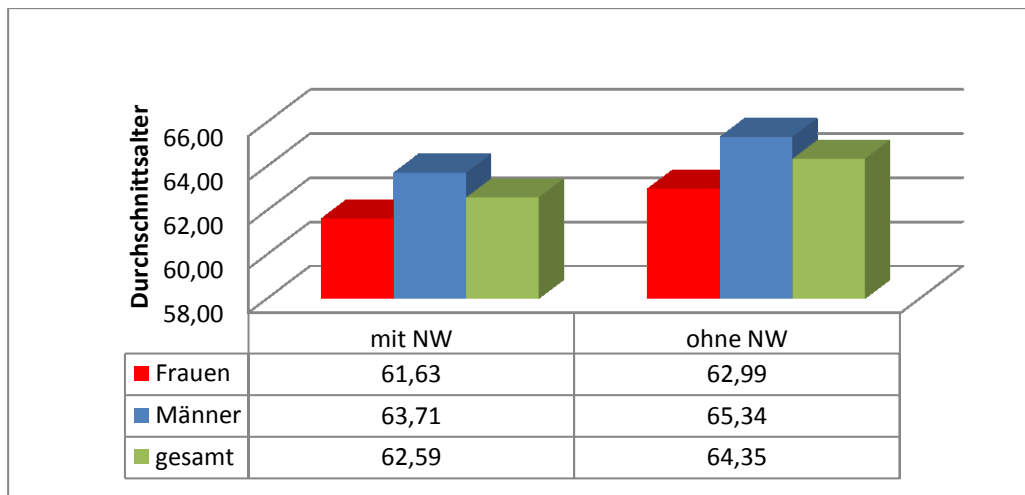


Abbildung 9: Altersunterschiede zwischen den beiden Gruppen, für Frauen und Männer getrennt und gesamt (nur Patienten mit neuen Medikamenten)

9.3.2 Body-Mass-Index

Beim Vergleich der beiden Gruppen in Bezug auf den BMI (dargestellt in Abbildung 10) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Patienten mit Nebenwirkungen hatten mit 28,63 (Mittelwert) einen geringfügig niedrigen BMI, als die Patienten ohne Nebenwirkungen mit einem Wert von 28,72 (Mittelwert). Die Frauen, die Nebenwirkungen angegeben hatten, besaßen mit einem durchschnittlichen BMI von 28,05 (Mittelwert) einen niedrigeren BMI als die Frauen ohne Nebenwirkungen mit einem durchschnittlichen BMI-Wert von 29,08. Betrachtete man nun allein die Männer, zeigte sich genau das Gegenteil. Hier lag der BMI mit 29,34 bei den Männern mit Nebenwirkungen höher, als bei den Männern ohne eine registrierte Nebenwirkung. Diese zeigten einen durchschnittlichen BMI von 28,44.

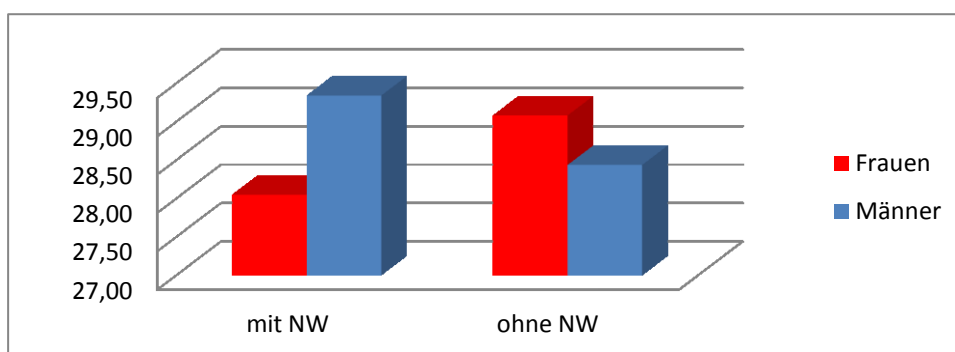


Abbildung 10: Vergleich der BMI-Werte der beiden Gruppen, für Männer und Frauen getrennt (nur Patienten mit neuen Medikamenten)

9.3.3 Nikotinkonsum

Bei der Betrachtung des Rauchverhaltens zählte man in der Nebenwirkungsgruppe 85 Datensätze von Nichtrauchern und 127 Datensätze von Rauchern. Es gab einen Anteil von 60 % Raucher-Datensätzen in der Gruppe mit Nebenwirkungen. Bei der nebenwirkungsfreien Gruppe lag der Anteil an Raucher-Datensätzen mit 66 % noch höher. Hier wurden 279 Datensätze von Rauchern ohne Nebenwirkungen registriert, dem gegenüber standen 144 Datensätze von Nichtrauchern ohne Nebenwirkungen, siehe Abbildung 11.

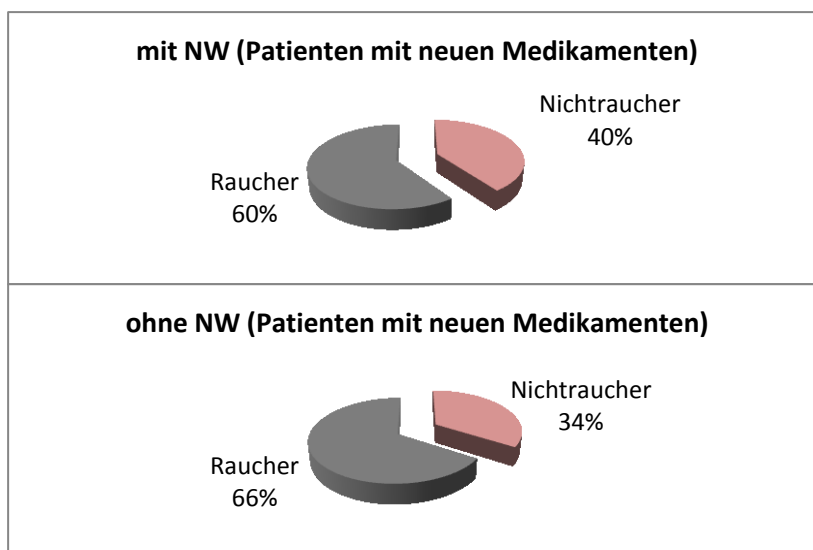


Abbildung 11: Vergleich des Raucheranteils in beiden Gruppen

9.3.4 Komedikation

In dieser Erhebung wurden von der nebenwirkungsfreien Gruppe täglich im Mittel $9,8 \pm 4,07$ Medikamente (Median: 9) eingenommen.

In der Vergleichsgruppe mit Nebenwirkungen waren es unerheblich weniger, im Durchschnitt $9,7 \pm 4,38$ (Median: 9) Medikamente (siehe dazu Abbildung 12).

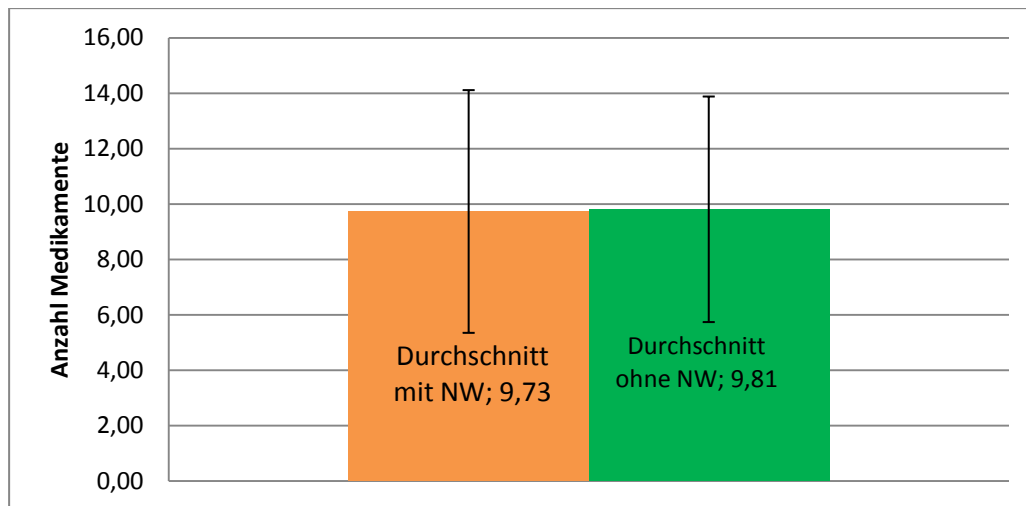


Abbildung 12: Durchschnittliche Anzahl von Medikamentenverordnungen für beide Gruppen (Basis 441 Patienten mit neuen Medikamenten)

9.3.5 Vorerkrankungen

Die Anzahl der Vorerkrankungen ergab sich durch das Zusammenfassen der häufigen Diagnosen, die in jedem Patienteninterview systematisch abgefragt wurden und den so genannten „anderen Erkrankungen“. Darunter fielen weitere, nicht in die erste Kategorie fallende chronische Vor- und Begleiterkrankungen. Durchschnittlich litt jeder erfasste Patient, bei dem mindestens eine Nebenwirkung zu registrieren war, an $6,32 \pm 2,90$ Erkrankungen (Median: 6). Bei den nebenwirkungsfreien Patienten waren es hingegen durchschnittlich $6,58 \pm 2,69$ Erkrankungen (Median: 6). Dieser Sachverhalt ist in der Abbildung 13 dargestellt.

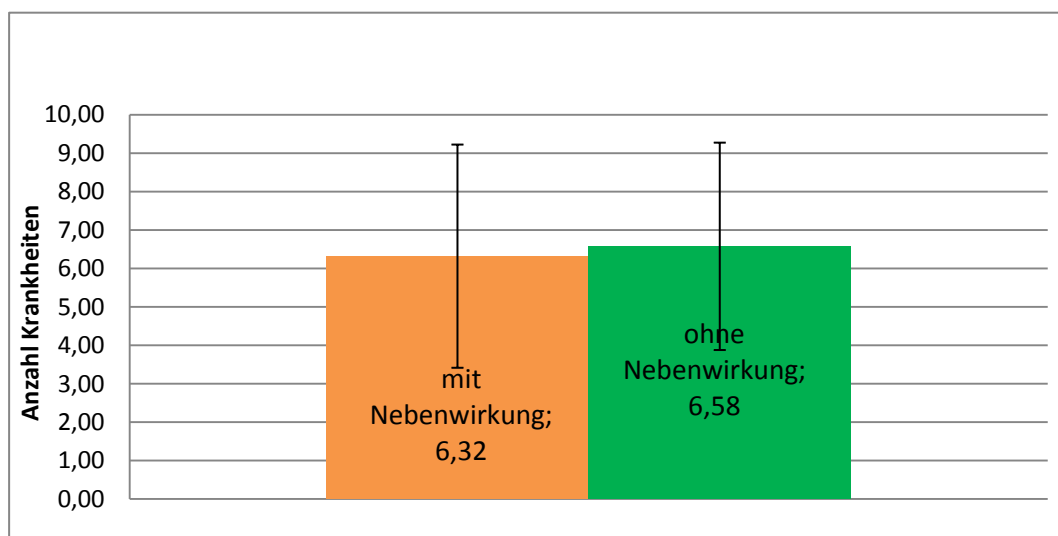


Abbildung 13: Vergleich der durchschnittlichen Anzahl der Vor- und Begleiterkrankungen zwischen beiden Gruppen (Basis 441 Patienten mit neuen Medikamenten)

9.4 Medikamentenanalyse

Insgesamt wurden von den teilnehmenden 802 Patienten 6.886 Präparate eingenommen. In 597 Fällen wurde ein neues, für die Studie relevantes Medikament registriert. Diese hohe Zahl kam dadurch zustande, dass ein Patient oft mit mehreren neuen Medikamenten gleichzeitig versorgt wurde. Eine Übersicht darüber gibt Tabelle 5.

441 Patienten (54,99 % von 802 Patienten) nahmen mindestens eines dieser neuen Medikamente ein. Die meisten Patienten erhielten ein neues gelistetes Medikament, lediglich ein Patient hatte Erfahrungen mit fünf neuen Arzneimitteln.

Tabelle 5: Anzahl neuer Medikamente je Patient

Anzahl von neuen Medikamenten je Patient	Anzahl von Patienten
5	1
4	6
3	19
2	95
1	320

9.4.1 Verordnungsanzahl und Nebenwirkungsraten einzelner Medikamente

Mit Hilfe des Fragebogens wurde nach insgesamt 84 zuvor ausgewählten neuen Arzneimitteln aus 17 verschiedenen Medikamentengruppen gesucht. Die Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Medikamente stellten sich als sehr unterschiedlich dar. Auch innerhalb einer bestimmten Arzneimittelgruppe traten diesbezüglich große Unterschiede auf.

38 (45,2 %) der zuvor ausgewählten neuen Arzneimittel traten nicht ein einziges Mal in Erscheinung. Dies betraf die in der folgenden Tabelle 6 dargestellten neuen Medikamente.

Tabelle 6: Verordnungshäufigkeiten

Arzneimittelgruppe	Medikament	Wirkstoff
Antihypertonika	Manyper®	Mandipin
	Thelin®	Sitaxentan
	Volibris®	Ambrisentan
	Bifril®	Zofenopril
Antimykotika	Caspofungin MSD®	Caspofungin
	Ecalta®	Anidulafungin
	Mycamine®	Micafungin

Arzneimittelgruppe	Medikament	Wirkstoff
Antirheumatika/ Biologika	Dynastat®	Parecoxib
	Danaprox®	Oxaprozin
	Prialt®	Ziconotid
	Orencia®	Abatacept
	Nalpain®	Nalbuphin
	Cimzia®	Certolizumab
	RoActemra®	Tocilizumab
Antibiotika/ Viostatika	Invanoz®	Ertapenem
	Hepsera®	Adefovirdipivoxil
	Cubicin®	Daptomycin
	Tygycil®	Tigecyclin
	Baraclude®	Entecavir
	Altargo®	Retapamulin
	Sebivo®	Telbivudin
	Doribax®	Doripenem
Antiemetika	Xifaxan®	Rifaximin
	Aloxi®	Palonosetron
	Xomolix®	Droperidol
Antidiabetika	Ivemend®	Fosaprepitant
	Onglyza®	Saxagliptin
Antikoagulantien	Arixtra®	Fondaparinux
	Melagatran®	Melagatran
	Exanta®	Ximelagatran
	Angios®	Bivalirudin
	Pradaxa®	Dabigatranetexilat
	Xarelto®	Rivaroxaban
Antihistaminika	Rupafin®	Rupatadin
Osteoporosemittel	Protelos®	Strontiumranelat
Urologika	Vesikur®	Solifenacin
	Toviaz®	Fesoterodin
	Priligy®	Dapoxetin

Betrachtete man die von den Patienten genommenen neuen Medikamente unter Berücksichtigung ihrer Zugehörigkeit zu den Arzneimittelgruppen, ihrer Verordnungs- und Nebenwirkungsraten kam man zu den untenstehend in Tabelle 7 aufgeführten Ergebnissen.

Tabelle 7: Verordnungshäufigkeiten und Nebenwirkungsraten

Arzneimittelgruppe	Medikament	Wirkstoff	Anzahl der Verordnungen	NW ja	NW nein	Anteil NW in Prozent je Medikament
Antihypertonika	Tracleer®	Bosentan	5	1	4	20
	Olmetec®	Olmesartan	34	9	25	26,5
	Rasilez®	Aliskiren	47	11	36	23,4

Arzneimittel- gruppe	Medika- ment	Wirkstoff	Anzahl der Verord- nungen	NW ja	NW nein	Anteil NW in Prozent je Medikament
Antimykotika	Vfend®	Voriconazol	2	0	2	0
	Noxafil®	Posaconazol	1	0	1	0
Antirheumatika/ Biologika	Kineret®	Anakinra	1	0	1	0
	Bextra®	Valdecoxib	2	1	1	50
	Humira®	Adalimumab	10	4	6	40
	Arcoxia®	Etoricoxib	46	18	28	39,1
	Simponi®	Golimumab	1	0	1	0
Antianämika	Dynepo®	Epoetin delta	1	0	1	0
	Micera®	Methoxy- Polyethylenglycol- Epoetin beta	10	0	10	0
Migränemittel	Relpax®	Eletriptan	1	0	1	0
	Allegro®	Frovatriptan	4	3	1	75
Antibiotika/ Virustatika	Valcyte®	Valganciclovir	24	9	15	37,5
	Tamiflu®	Oseltamivir	10	4	6	40
Antiemetika	Emend®	Aprepitant	3	0	3	0
Antidiabetika	Levemir®	Insulindetemir	53	15	38	28,3
	Apidra®	Insulinglulisin	7	0	7	0
	Byetta®	Exenatide	4	4	0	100
	Januvia®	Sitagliptin	8	3	5	37,5
	Galvus®	Vildagliptin	2	1	1	50
	Victoza®	Liraglutid	11	10	1	90,9
Antikoagulantien	Efient®	Prasugrel	16	2	14	12,5
Antiallergika/ Antihistaminika	Ebastel®	Ebastin	4	2	2	50
	Alvesco®	Ciclesonid	1	0	1	0
	Xolair®	Omalizumab	1	0	1	0
Broncholytika	Spiriva®	Tiotropiumbromid	115	32	84	27,8
Osteoporose- mittel	Forsteo®	Teriparatid	4	1	3	25
	Mimpara®	Cinacalcet	18	4	14	22,2
	Zemplar®	Paricalcitol	2	0	2	0
Urologika	Avodart®	Dutasterid	2	1	1	50
	Cialis®	Tadalafil	3	1	2	33,3
	Levitra®	Vardenafil	53	15	38	28,3
	Yentreve®	Duloxetine	3	1	2	33,3
	Emselex®	Darifenacin	2	1	1	50
	Fosrenol®	Lanthancarboxonat	10	2	8	20
Diuretika	Inspra®	Eplerenon	44	8	36	18,2
Kardiaka	Procolaran®	Ivabradin	8	5	3	62,5
	Pletal®	Cilostazol	4	1	3	25
	Ranexa®	Ranolazin	7	2	5	28,6
Hypnotika	Circadin®	Melatonin	1	1	0	100

Arzneimittel- gruppe	Medika- ment	Wirkstoff	Anzahl der Verord- nungen	NW ja	NW nein	Anteil NW in Prozent je Medikament
Lipidsenker	Ezetrol®	Ezetimib	57	14	43	24,6
	Cholestagel®	Colesevelam	1	0	1	0
	Tredaptive®	Laropiprant	1	1	0	100
	Crestor®	Rosuvastatin	5	1	4	20

Um die Datenlage übersichtlicher zu gestalten, musste eine Auswahl an Medikamenten und Medikamentengruppen getroffen werden, die hier näher untersucht werden sollten. Dazu wurden für alle Medikamente aus jeder Gruppe die Verordnungshäufigkeit und die Anzahl der Nebenwirkungen pro Medikament ermittelt (siehe Abbildungen 14 und 15).

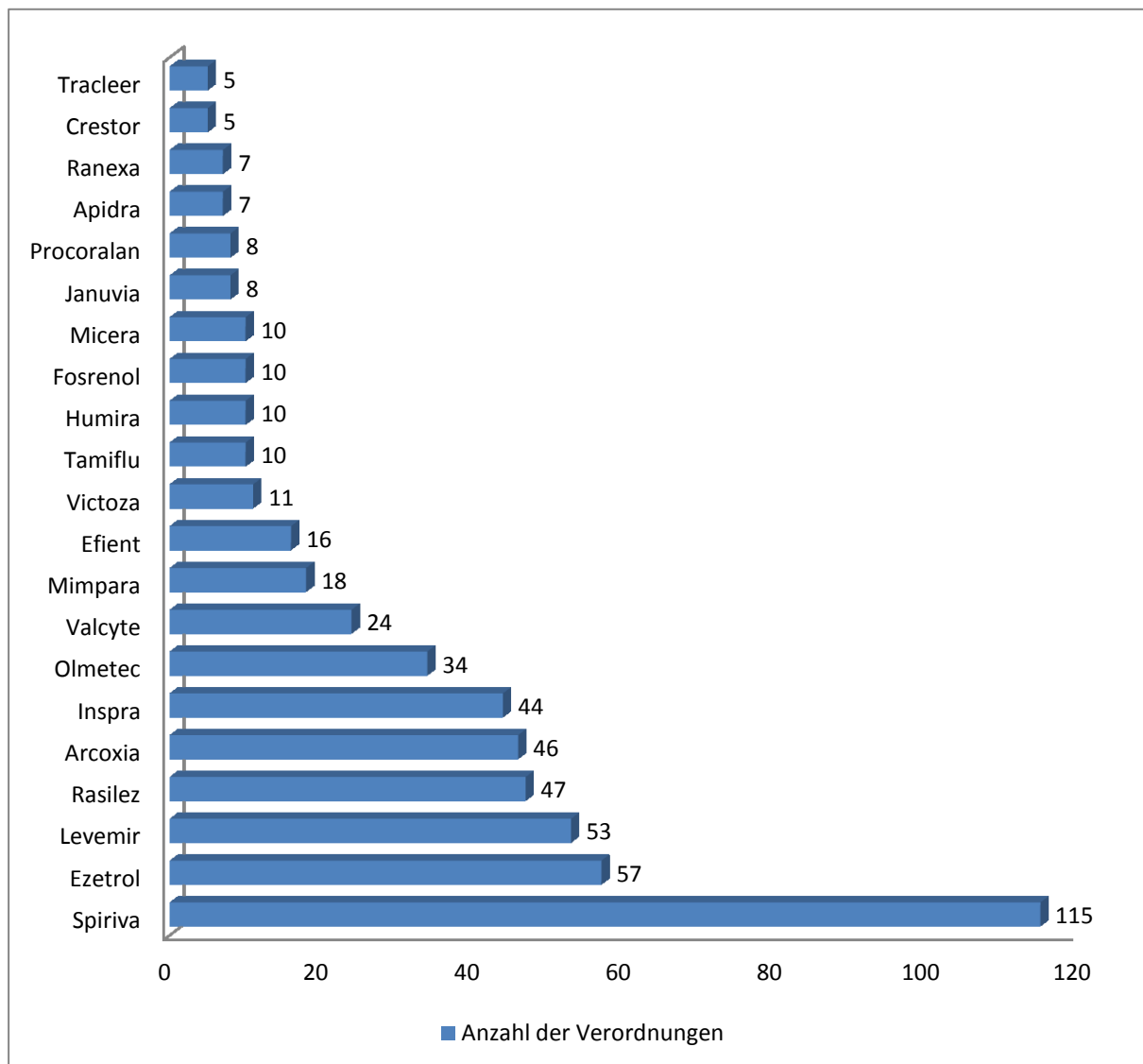


Abbildung 14: Übersicht über die am häufigsten verordneten neuen Medikamente

Mit klarem Vorsprung wurde das neue Broncholytikum namens Spiriva® am häufigsten verordnet. Von den insgesamt 802 befragten Personen nahmen 115 dieses, seit 2002 bzw. in anderer Darreichungsform seit 2007 im Handel erhältliche, Präparat ein. In 24 Fällen bekamen die zum Zeitpunkt der Datenerhebung stationär befindlichen Patienten dieses Anticholinergikum erstmals von den Stationen der Kliniken für Innere Medizin des Universitätsklinikums Jena verordnet. In diesen Fällen mussten die Patienten nach sechs bis neun Monaten erneut kontaktiert und auf mögliche, neu aufgetretene Nebenwirkungen hin angesprochen werden.

Am zweithäufigsten ist der Lipidsenker Ezetrol® in Erscheinung getreten, mit insgesamt 57 erfassten Fällen. Allerdings nahmen nur acht dieser Patienten wirklich Ezetrol® als Handelspräparat, mit dem reinen Wirkstoff Ezetemib, ein. In der Mehrheit der Fälle (49) wurde ein Präparat mit dem Handelsnamen Inegy® verschrieben, welches seit 2004 zugelassen ist. Dieses Arzneimittel ist ein Kombinationspräparat und beinhaltet neben dem gesuchten Wirkstoff Ezetemib noch Simvastatin. Es wurde in die Untersuchung einbezogen, da es sehr häufig verordnet wurde. An dritter Stelle steht mit 53 Fällen das neue Insulin Levemir®. Rasilez® als das meist verschriebene blutdrucksenkende Medikament steht mit 47 Treffern an vierter Stelle. Dicht gefolgt von dem NSAR Arcoxia® (46 Fälle) und dem neuen Diuretikum Inspra®. Zahlreiche Verordnungen betrafen auch das Antihypertensivum Olmetec® (34 Fälle), das Antibiotikum Valcyte® (24 Fälle), das vor allem von Patienten mit Nierenerkrankungen häufig eingenommene Mimpara® (18 Fälle) und den neuen ADP-Rezeptorantagonisten Efient® (16 Fälle). In dem vorstehenden Diagramm (Abb. 14) wurden die 21 in der Untersuchung am häufigsten registrierten Medikamente unabhängig von ihrer Zugehörigkeit zu Indikationsgruppen dargestellt.

Betrachtete man nun die Nebenwirkungsraten der einzelnen von den Patienten genannten Medikamente, ergab sich eine völlig andere Reihenfolge. Medikamente mit nur einer beschriebenen Nebenwirkung bei nur zwei registrierten Fällen wurden nicht weiter verfolgt, da man diesen Medikamenten dann eine UAE-Rate von 50 % unterstellen müsste. Deshalb wurden bei der statistischen Auswertung an dieser Stelle nur Medikamente mit mehr als 15 registrierten Fällen einbezogen. Medikamente mit einer geringeren Trefferquote fanden keine Berücksichtigung. Nach dieser Vorgehensweise ergaben sich folgende Ergebnisse.

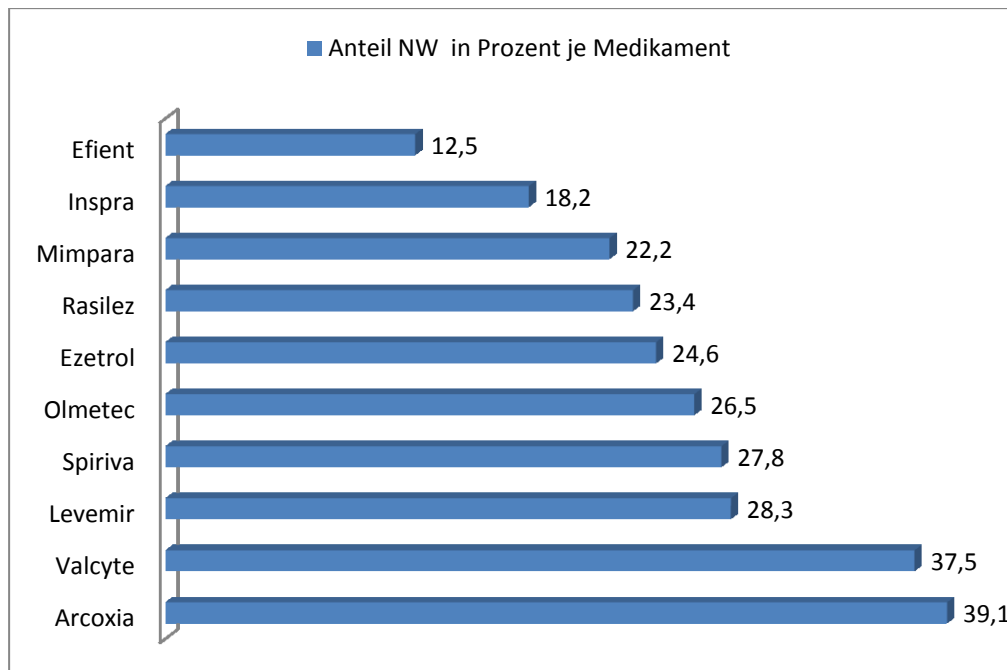


Abbildung 15: Übersicht über die nebenwirkungsstärksten neuen Medikamente (Basis ist die Anzahl der Patienten, die das Medikament einnahmen)

Das NSAR Arcoxia® war das Medikament mit der höchsten Nebenwirkungsrate von 39,1 %, dicht gefolgt von dem Immunsuppressivum Valcyte® mit 37,5 %. Die dritthöchste Nebenwirkungsrate mit 28,3 % zeigte das Antidiabetikum Levemir®. Mit einer Nebenwirkungsrate von 27,8 % stand das Anticholinergikum Spiriva® an vierter Stelle. Den fünften Platz nahm das Antihypertensivum Olmetec® mit 26,5 % ein. Darauf folgten dann in abnehmender UAE-Rate der Lipidsenker Ezetrol® (24,6 %), der Reninin-Inhibitor Rasilez® (23,4 %), der Nebenschilddrüsenhormon-Antagonist Mimpara® (22,2 %) und das Diuretikum Inspra® (18,2 %). An letzter Stelle befindet sich der neue ADP-Rezeptorantagonist Efient® mit einer UAE-Rate von 12,5 %. Die zehn nebenwirkungsstärksten neuen Arzneimittel sind in der obenstehenden Abbildung 15 noch einmal geordnet dargestellt.

Zu erwähnen sei an dieser Stelle das neue Antidiabetikum Victoza®. Dieses Medikament wurde von 11 Patienten eingenommen, wovon 10 Patienten UAE angaben. Dies entspricht einer UAE-Rate von 90,9 %. Es wurde allerdings hier in der Abbildung 15 nicht mit aufgeführt, da die Fallzahl zu gering war.

Da es in dieser Untersuchung um die Analyse von UAE einiger neu auf dem Markt befindlicher Medikamente ging, wurden die von den befragten Patienten geäußerten Nebenwirkungen mit den in der Literatur beschriebenen verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Vergleich Nebenwirkungen

Medikament	Nebenwirkungen Patienten	Nebenwirkungen Literatur	
Arcoxia®	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit, Erbrechen • Magenschmerzen, Magenkrämpfe • Unwohlsein, Gastritis • Sodbrennen, Dyspepsie • Diarrhö • Obstipation • kardiale Probleme (Vorhofflimmern, unspezifische EKG Veränderungen) • Unwohlsein bei Herzrasen • Blutdruckerhöhung • Herzinfarkt • Schwindel • massiver Herzschlag (Palpitation) • Hautausschlag • Juckreiz auf der Kopfhaut • Juckreiz, Rötung in Achselhöhlen, rote Flecken an beiden Unterarmen • Nierenwerterhöhung • Müdigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B2 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 	
Ezetrol®	<ul style="list-style-type: none"> • Bauchschmerzen • Durchfall • Erbrechen • Übelkeit, Flatulenz, Appetitlosigkeit • Schwindel • Arthralgien • schnelle Ermüdung der Muskulatur • Muskelkrämpfe • Muskelschmerzen, Muskelschwäche • Leberwerterhöhung 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B2 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B2 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 	
Efient®	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit, Erbrechen, Durchfall • Neigung zu Hämatomen 	<ul style="list-style-type: none"> • Nein - B1 • Ja - B3 	
Inspra®	<ul style="list-style-type: none"> • Haarausfall • Hyperkaliämie • Husten/ Hustenattacken • starker Juckreiz an beiden Schienbeinen 	<ul style="list-style-type: none"> • Nein - B1 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 	

Medikament	Nebenwirkungen Patienten	Nebenwirkungen Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> • stärkste Muskelkrämpfe • Wadenkrämpfe, Fingerkrämpfe 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja - B3 • Ja - B2 	
Levemir®	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämien • Gewichtszunahme • Haarausfall • Hautausschläge (Exanthem) • Leberwerterhöhung • Obstipation • Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Rötungen, Schwellungen, Juckreiz) • Lipodystrophie 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja - B3 • Ja - B2 • Nein - B1 • Ja - B3 • Nein - B1 • Nein - B1 • Ja - B3 • Ja - B3 	
Mimpara®	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit, Erbrechen • Wärmegefühl • Hypotonie 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja - B3 • Ja - B2 • Ja - B3 	
Olmetec®	<ul style="list-style-type: none"> • Schwindelgefühl, Hypotonie • Synkopen • Benommenheit, Angstzustände, Luftnot • Ermüdung und Unwohlsein • Geschmacksstörung (wie verbrannte Plastik) • Übelkeit • Reizhusten 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja - B3 • Nein - B1 • Ja - B3 • Nein - B1 • Ja - B3 • Ja - B3 	
Rasilez®	<ul style="list-style-type: none"> • Bauchschmerzen, Magenkrämpfe • Übelkeit, Erbrechen • Diarrhö • Hustenreiz • Obstipation • Schwindel • Anstieg des Blutkreatinin 	<ul style="list-style-type: none"> • Nein - B1 • Nein - B1 • Ja - B3 • Ja - B3 • Nein - B1 • Ja - B3 • Ja - B3 	
Spiriva®	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmprobleme (tiefe, dunkle, raue Stimme) • Mundtrockenheit • trockener Hals • Heiserkeit • Husten • Geschmacksstörung • Sprachstörung • Stomatitis • Mundwinkelrhagaden, Mundsoor • vermehrte Schweißbildung • Hautausschlag im Gesicht • Müdigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja - B2 • Ja - B3 • Ja - B2 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B2 • Ja - B3 • Ja - B3 • Nein - B1 • Ja - B3 • Nein - B1 	
Valcyte®	<ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfekt 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja - B3 	

Medikament	Nebenwirkungen Patienten	Nebenwirkungen Literatur	
	<ul style="list-style-type: none"> • Blasenentzündung • Mundsoor • Muskelabbau, Muskelschmerzen • Schlappeheit und Müdigkeit • Schwäche • Schlafstörung • Anämie • Neutropenie • schwere Leukopenie • schwere Thrombopenie (heftige Epistaxis) • Übelkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B2 • Ja - B3 • Ja - B2 • Ja - B2 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 	
Victoza®	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit und Erbrechen • Diarrhö • Obstipation • Abdominales Spannungsgefühl • Gewichtsverlust, Appetitminderung • Schlappeheit • Magenschmerzen • Kopfschmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 • Ja - B3 	

9.4.2 Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikamente

Um von jedem Patienten eine vergleichbare persönliche Einschätzung zur Verträglichkeit der von ihm eingenommenen neuen Medikamente zu bekommen, wurde jeder Teilnehmer gebeten, eine Note (von eins - sehr gut - bis sechs - sehr schlecht) zu erteilen.

Für die Auswertung wurden dann die sieben nebenwirkungsstärksten Medikamente mit der jeweiligen Notenvergabe dargestellt, ersichtlich in Abbildung 16.

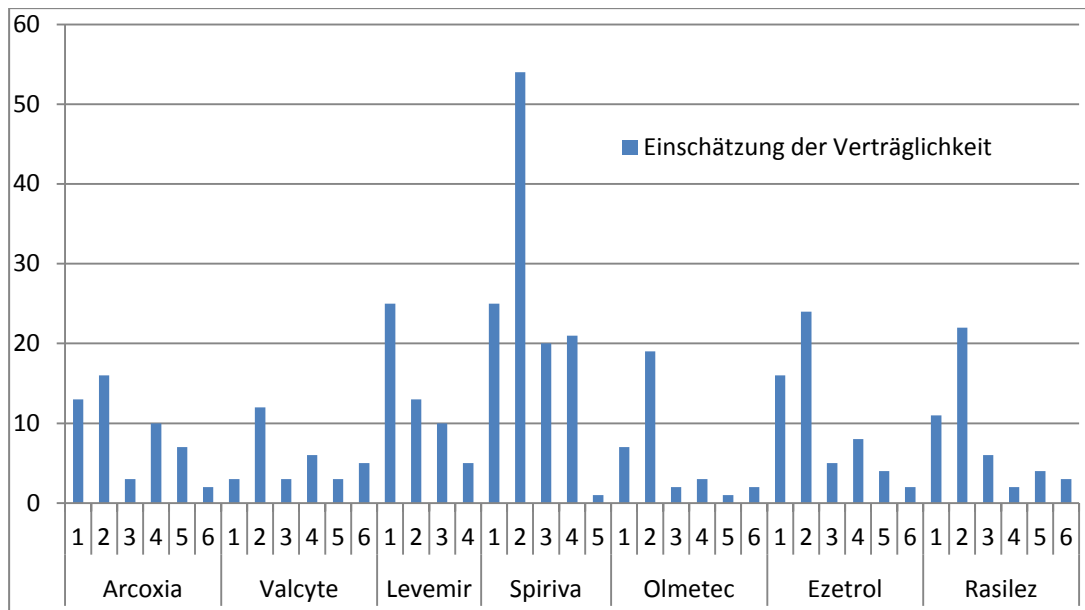


Abbildung 16: Übersicht über die von den Patienten eingestufte Verträglichkeit der sieben nebenwirkungsstärksten Medikamente

Somit konnte am Ende eine Durchschnittsnote für jedes dieser Medikamente vergeben werden. Valcyte® erhielt von den Patienten mit 3,28 die schlechteste Gesamtnote, darauf folgte Arcoxia® mit einer Durchschnittsnote von 2,76. Am besten wurde die Verträglichkeit von Levemir® mit 1,91 eingeschätzt (siehe Abbildung 17).

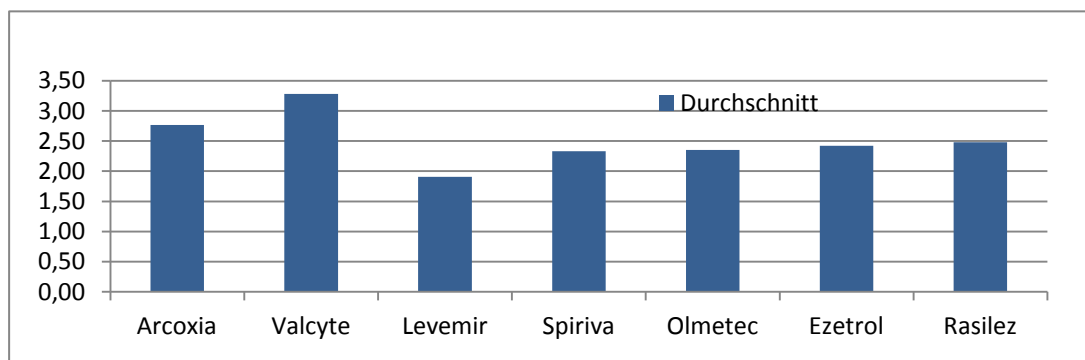


Abbildung 17: Durchschnittsnoten der Verträglichkeit

Betrachtete man alle Noten, die insgesamt für jedes untersuchte Medikament vergeben wurden, so ergab sich eine Durchschnittsnote von 2,43 und somit eine als recht gut beurteilte Verträglichkeit der neu zugelassenen Präparate. Die Abbildung 18 gibt eine Übersicht über die gesamte Notenverteilung aller Medikamente. Man erkennt, dass die meisten Arzneimittel von den Befragten als gut oder sogar sehr gut verträglich eingeschätzt wurden.

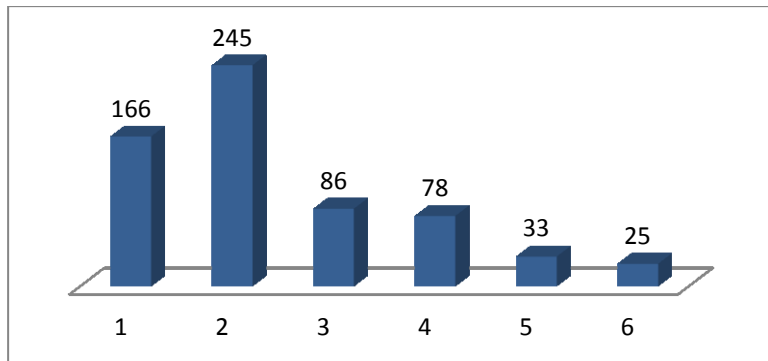


Abbildung 18: Übersicht über die von den Patienten vergebene Notenverteilung der Verträglichkeit, alle neuen Medikamente betreffend

Ähnlich verhielt es sich mit der Erfassung der subjektiv sehr unterschiedlich eingeschätzten Wirksamkeit der neuen Medikamente, gegenüber der Vormedikation. Die Bewertung erfolgte in fünf verschiedenen Stufen. Die Patienten mussten einschätzen, ob das jeweilige Medikament sehr gute, gute, mittelmäßige, geringe oder keine Wirksamkeit zeigte. Am häufigsten (320 Fälle) gaben die Patienten eine gute Wirksamkeit an. Darauf folgten mit 129 Fällen eine mittelmäßige und mit 119 Fällen eine sehr gute Wirksamkeit. Weiterhin wurde die Wirksamkeit in 52 Fällen mit gering beurteilt und nur in 11 Fällen gaben die Patienten keine Wirksamkeit an (dargestellt in Abbildung 19).

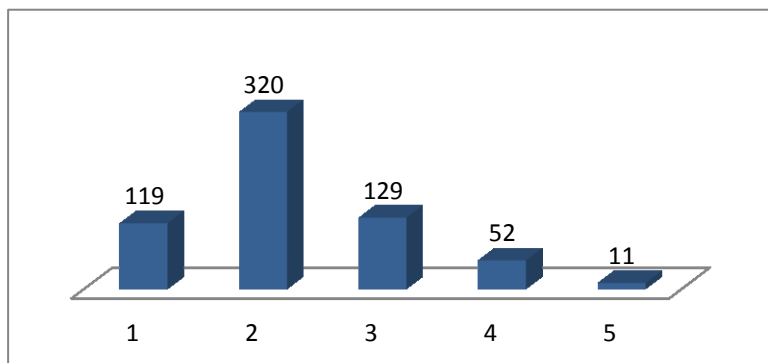


Abbildung 19: Übersicht über die von den Patienten eingeschätzte Wirksamkeit aller neuen Medikamente

Analog zur Verträglichkeit wurde für die sieben nebenwirkungsstärksten Arzneimittel auch die Wirksamkeitseinschätzung ermittelt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden den Begriffsbezeichnungen Noten von eins (sehr gute Wirkung) bis fünf (keine Wirkung) zugeordnet. Somit ergab sich die beste Wirksamkeit für das Antihypertensivum Olmetec® mit einem Wert von 1,79. Laut der befragten Patienten zeigte das Broncholytikum Spiriva® mit 2,60 den höchsten Wert und damit die schlechteste Wirksamkeitseinschätzung (zu entnehmen der Abbildung 20).

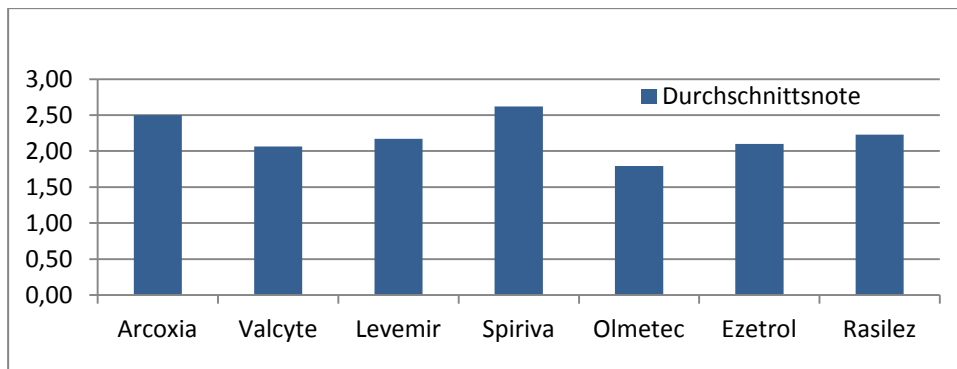


Abbildung 20: Ermittelte Durchschnittsnoten für die Wirksamkeitseinschätzungen

9.4.3 Näher untersuchte Medikamentengruppen

Anhand dieser Informationen wurde eine Auswahl näher zu betrachtender Medikamentengruppen getroffen. Diese werden auf den folgenden Seiten, mit ihren jeweils hervorgerufenen Nebenwirkungen, ihrer Verordnungshäufigkeit nach, aufgeführt.

9.4.3.1 Broncholytika

In der Gruppe der Broncholytika wurde in den Jahren von 2002 bis 2009 nur ein neues Präparat mit dem Handelsnamen Spiriva® auf den Markt gebracht. In dieser Studie erwies es sich als das am häufigsten verordnete Medikament. 115 Patienten dieser Erhebung wurden mit diesem Anticholinergikum therapiert, wovon 32 Patienten (27,8 %) von Nebenwirkungen berichteten. Vordergründig klagten die Patienten über Mundtrockenheit, Heiserkeit, Husten und über eine Stimmveränderung (rauer und tiefer), seltener über Mundsoor und Mundwinkelrhagaden sowie Geschmacksveränderungen, siehe Abbildung 21.

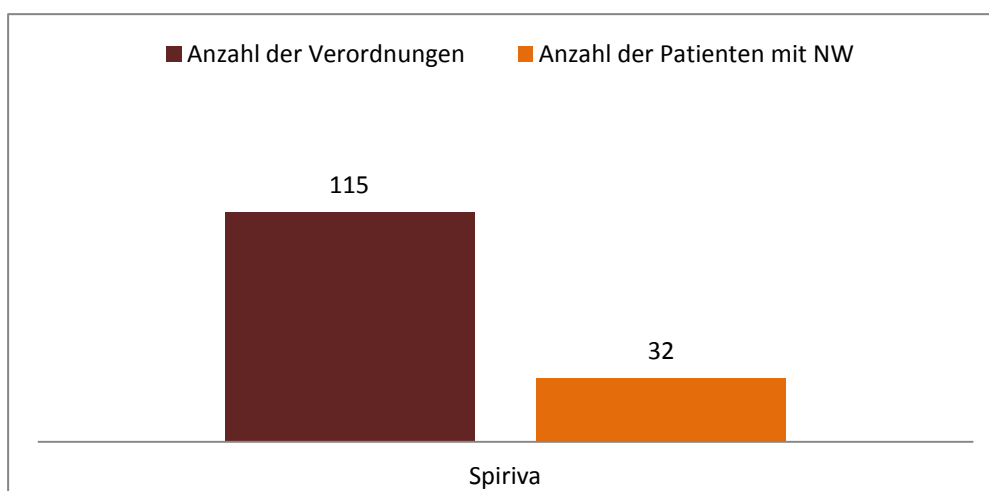


Abbildung 21: Übersicht über die Verordnungshäufigkeit und das Auftreten von Nebenwirkungen von Spiriva

Spiriva® als neues Broncholytikum wurde von den männlichen Patienten eindeutig häufiger eingenommen, nur 30 % der Verordnungen fielen auf die Frauen (siehe Abbildung 22).

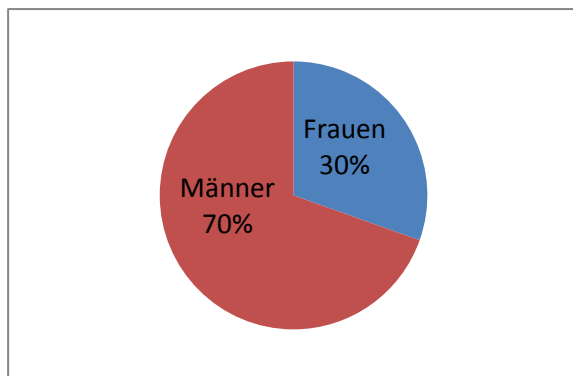


Abbildung 22: Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Broncholytika

9.4.3.2 Antihypertonika

Insgesamt wurden die Patienten hinsichtlich der Einnahme von sieben verschiedenen Antihypertonika befragt. Allerdings konnten durch die Intensivbefragung nur drei der sieben blutdrucksenkenden Medikamente registriert werden, die anderen vier wurden von den Patienten nicht genannt. Rasilez® als potenter und selektiver, direkter Renin-Inhibitor (ATC-Code: C09XA02) wurde aus der Gruppe der Antihypertonika mit 55 % am häufigsten verordnet. In 11 von 47 registrierten Fällen wurde von Nebenwirkungen berichtet, dies entsprach einer UAE-Rate von 23,4 %.

Mit 39 % aller Verordnungen innerhalb dieser Medikamentengruppe steht der selektive Angiotensin-2-Rezeptor-Antagonist Olmetec® (ATC-Code: C09CA08) an zweiter Stelle. Neun der 34 Patienten gaben an, unter der Einnahme von Olmetec® Nebenwirkungen verspürt zu haben, dies sind immerhin 26,5 %. Deutlich seltener ist der duale Endothelin-Rezeptor-Antagonist Tracleer® (Affinität zu Endothelin-A- und -B Rezeptoren) aufgetreten. Bei nur fünf registrierten Einnahmen hat Tracleer® in der Gruppe der Antihypertonika einen Anteil von 6 %. Hier konnte nur eine Nebenwirkung ermittelt werden (Abbildungen 23 und 24).

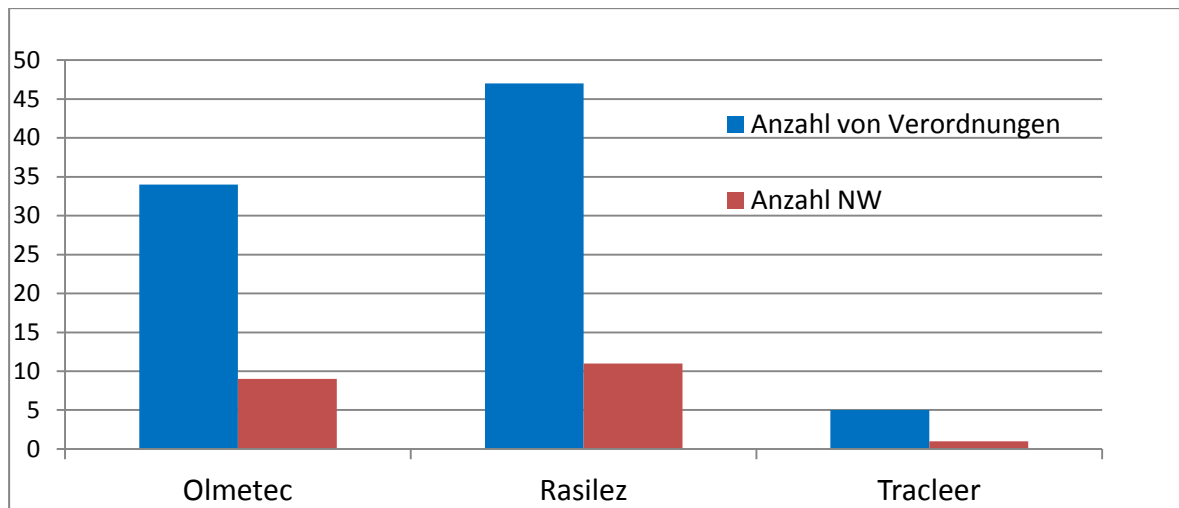


Abbildung 23: Übersicht über die Verordnungshäufigkeiten und das Auftreten von Nebenwirkungen in der Gruppe der Antihypertonika

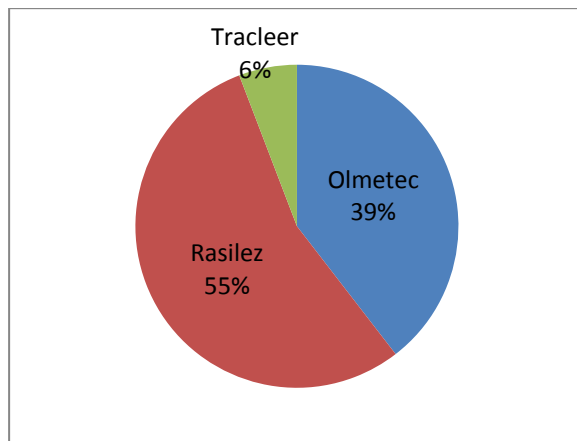


Abbildung 24: Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Antihypertonika

Insgesamt konnten in der Gesamtpopulation 86 Einnahmen neuer blutdrucksenkender Medikamente verzeichnet werden. Bei der Betrachtung der Geschlechtsverteilung zeigte sich in dieser Medikamentengruppe ein Überwiegen der Frauen. Sie bekamen mit 57 % mehr neue Antihypertonika verordnet, als die Männer mit 43 %, siehe Abbildung 25.

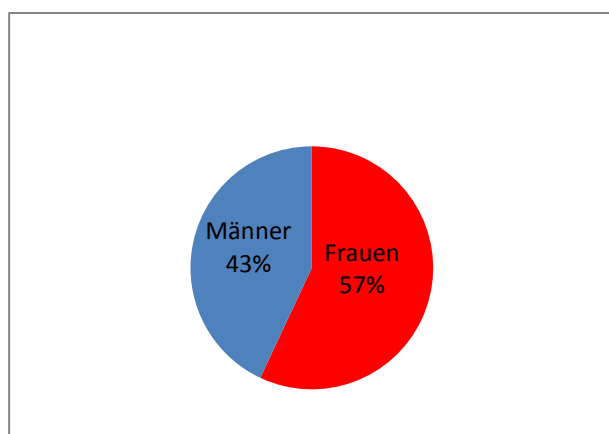


Abbildung 25: Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Antihypertonika

9.4.3.3 Antirheumatika/ Biologika

Arcoxia® war mit 78 % das nicht-steroidale Antirheumatikum mit dem größten Anteil an Verordnungen innerhalb dieser Gruppe. Gleichzeitig zeigte dieser selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (ATC-Code: M01AH05) bei den Anwendern in 18 von 46 Fällen eine oder mehrere Nebenwirkungen und besitzt damit eine der höchsten Nebenwirkungsraten von 39,1 %. Dahinter folgt mit großem Abstand Humira® mit 15 % Verordnungsanteil in dieser Gruppe. Dieser humane monoklonale Antikörper gegen TNF-alpha rief bei vier von neun Patienten eine Nebenwirkung hervor (44,4 %). Es folgten mit geringeren Prozentzahlen der Verordnungen Bextra® (3 %) mit zwei Fällen, sowie Kineret® (2 %) und Simponi® (2 %) mit jeweils nur einem registrierten Fall. Zu Bextra® sei an dieser Stelle bemerkt, dass die Firma Pfizer den Verkauf dieses Medikaments am 08.04.2005 gestoppt hat. In einem von den beiden registrierten Fällen konnte ein UAE vermerkt werden. Eine 65-jährige Frau klagte über Magenschmerzen unter der Einnahme von Bextra®. Über die restlichen sieben, im Fragebogen mit aufgeführten Antirheumatika, konnten keine Informationen gesammelt werden, da keiner der Patienten eines dieser Medikamente einnahm. Diese Sachverhalte werden noch einmal in den Abbildungen 26 und 27 verdeutlicht.

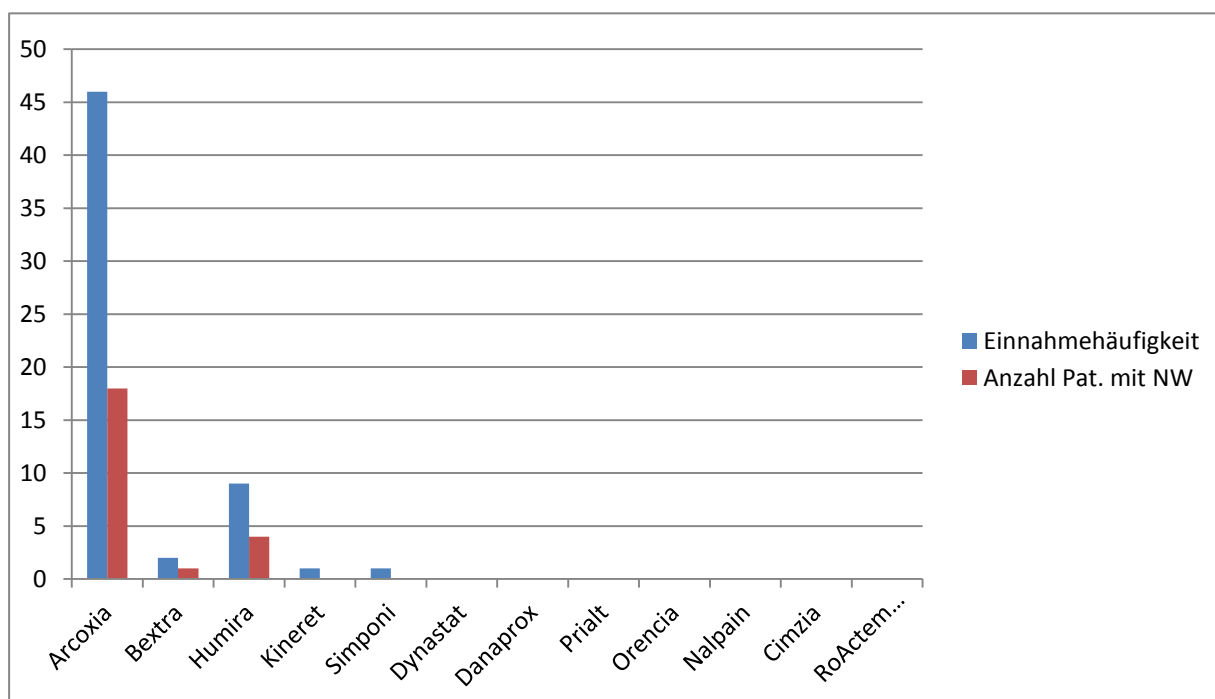


Abbildung 26: Übersicht über die Verordnungshäufigkeiten und das Auftreten von Nebenwirkungen in der Gruppe der Antirheumatika/Biologika

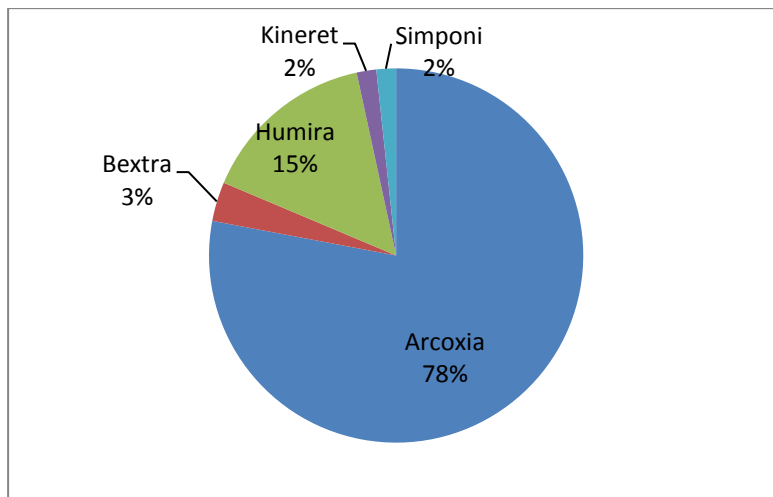


Abbildung 27: Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Antirheumatika/Biologika

In der Gruppe der Antirheumatika/ Biologika mit insgesamt 59 registrierten Fällen, ist eine starke Geschlechtsdifferenz zu verzeichnen. Das weibliche Geschlecht bekommt mit 71 % wesentlich mehr Arzneimittel aus dieser Medikamentengruppe verordnet als die Männer, deren Anteil gerade einmal bei 29 % liegt. Das ungleiche Verhältnis ist in Abbildung 28 dargestellt.

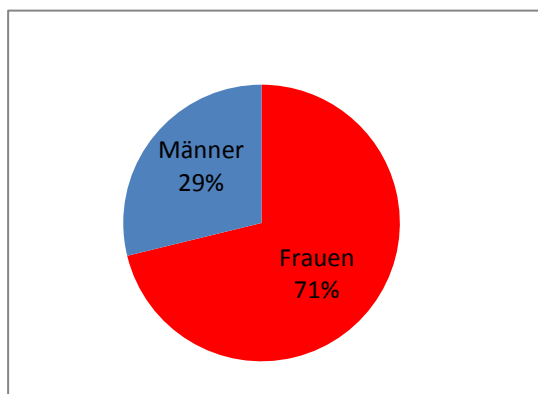


Abbildung 28: Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Antirheumatika/ Biologika

9.4.3.4 Antidiabetika

Alle sieben neuen Antidiabetika der Jahre 2002 bis 2009 wurden mit in den Fragebogen aufgenommen. Über sechs der neuen Antidiabetika konnten im Untersuchungszeitraum Informationen gesammelt werden. Lediglich für Onglyza®, einem Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Inhibitor, konnte kein Treffer verzeichnet werden. Am häufigsten wurde Levemir® (ATC-Code: A10AE05), ein lang wirkendes Insulinanalogon mit einer verlängerten Wirkdauer, das als Basalinsulin angewendet wird, verordnet. Bei 53 registrierten Fällen wurden in 15 Fällen Nebenwirkungen erwähnt, somit besitzt dieses Insulinanalogon eine UAE-Rate von

28,3 % bei einem Anteil von 62 % unter allen Antidiabetika dieser Untersuchung. Die fünf anderen Antidiabetika wurden bei den befragten Patienten wesentlich seltener gefunden. Mit einer erstaunlich hohen Nebenwirkungsrate von 90,9 % war Victoza® (ATC-Code: A10BX07), mit einem Anteil von 13 %, das am zweithäufigsten verschriebene Antidiabetikum. 10 von 11 Patienten gaben unter der Einnahme dieses neuen GLP-1-Analogon UAE an. An dritter Stelle folgte Januvia® (ATC-Code: A10BH01), ein Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Inhibitor, mit acht registrierten Einnahmen und drei erwähnten UAE (37,5 %). Bei Apidra® mit einem Anteil von 8 % unter den Antidiabetika dieser Erhebung, ließ sich in allen sieben registrierten Fällen nicht ein einziges UAE eruieren und es gehört damit, in diesem Patientenkollektiv, zu den verträglichsten Medikamenten, siehe dazu die Abbildungen 29 und 30.

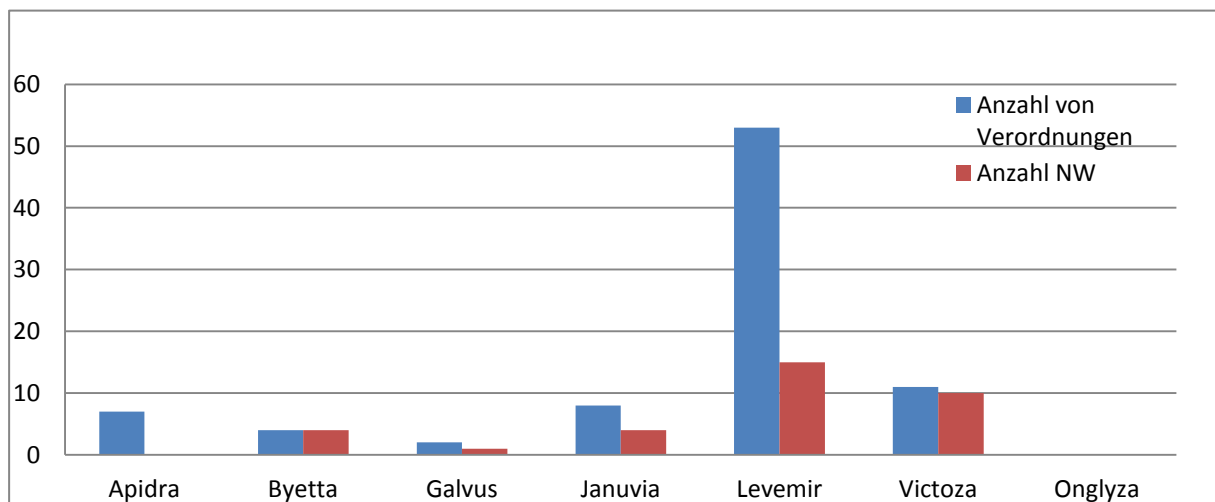


Abbildung 29: Übersicht über die Verordnungshäufigkeiten und das Auftreten von Nebenwirkungen in der Gruppe der Antidiabetika

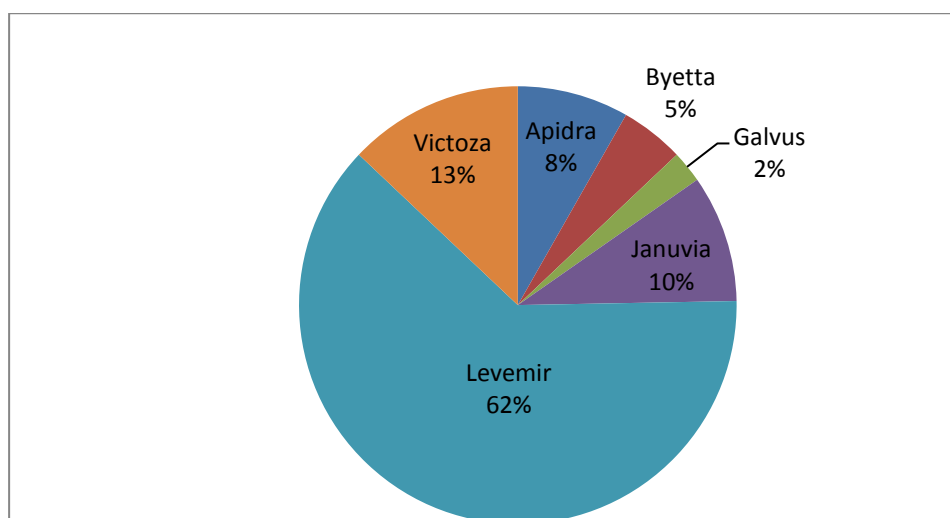


Abbildung 30: Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Antidiabetika

Die Diabetes-Erkrankungen betrafen in dieser Erhebung überwiegend die männlichen Patienten. Daher bekamen mit 60 % die Männer mehr Antidiabetika verordnet als die Frauen (40 %), dargestellt in Abbildung 31.

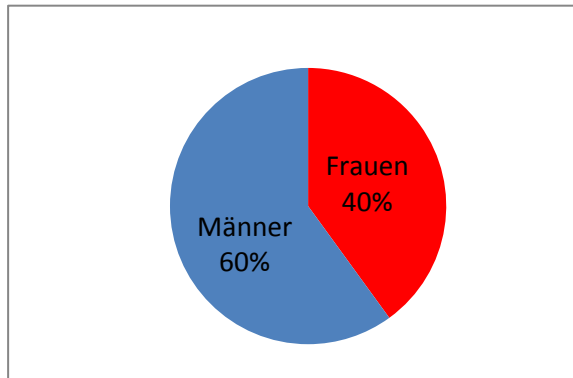


Abbildung 31: Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Antidiabetika

9.4.3.5 Lipidsenker

Bei den Lipidsenkern wurde nach insgesamt vier neuen Präparaten gesucht. Das mit Abstand am häufigsten in dieser Gruppe verordnete Arzneimittel war der Lipidsenker Ezetrol® (ATC-Code: C10AX09) mit einem Anteil von 89 % unter den Lipidsenkern dieser Datenerhebung. Ezetrol® hemmt die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen. Während des Untersuchungszeitraums konnten 57 Verordnungen registriert werden, wobei 14 Patienten unter der Einnahme von Ezetrol® über Nebenwirkungen berichteten (24,6 %). Im Vordergrund standen Muskelschmerzen, Muskelschwäche und Wadenkrämpfe sowie Übelkeit und Erbrechen. In einem Fall trat eine Erhöhung der Leberfermente auf. Deutlich seltener wurden die drei anderen Lipidsenker verordnet. Crestor®, der selektive, kompetitive Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase wurde bei fünf Patienten gefunden (Anteil von 8 % der Verordnungen in dieser Gruppe), wobei eine Nebenwirkung (20 %) registriert wurde. Eine 48-jährige Patientin berichtete über erhöhte Lebertransaminasen. Es folgten mit jeweils einem Fall der neue - Nikotinsäure enthaltende - Lipidsenker Tredaptive® und der neue Gallensäuren-Komplexbildner Cholestagel®. Unter der Einnahme von Tredaptive® gab eine Patientin Übelkeit und erhöhte Serumtransaminasen an (Abbildungen 32 und 33).

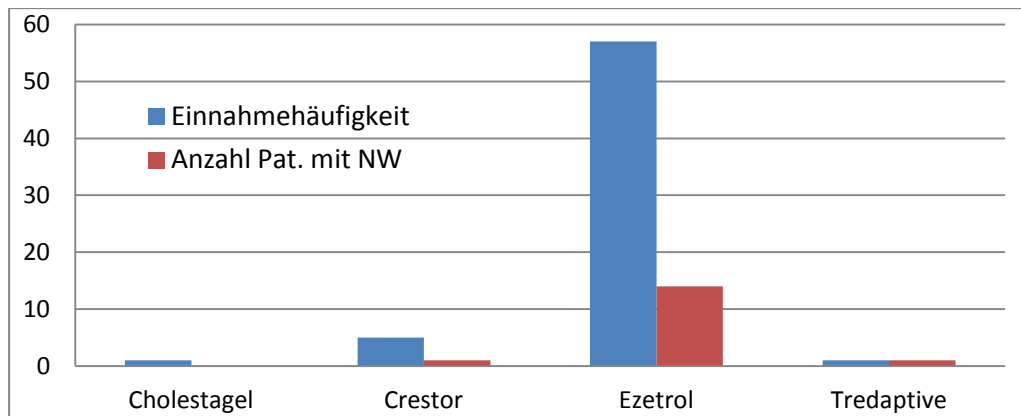


Abbildung 32; Übersicht über die Verordnungshäufigkeiten und das Auftreten von Nebenwirkungen in der Gruppe der Lipidsenker

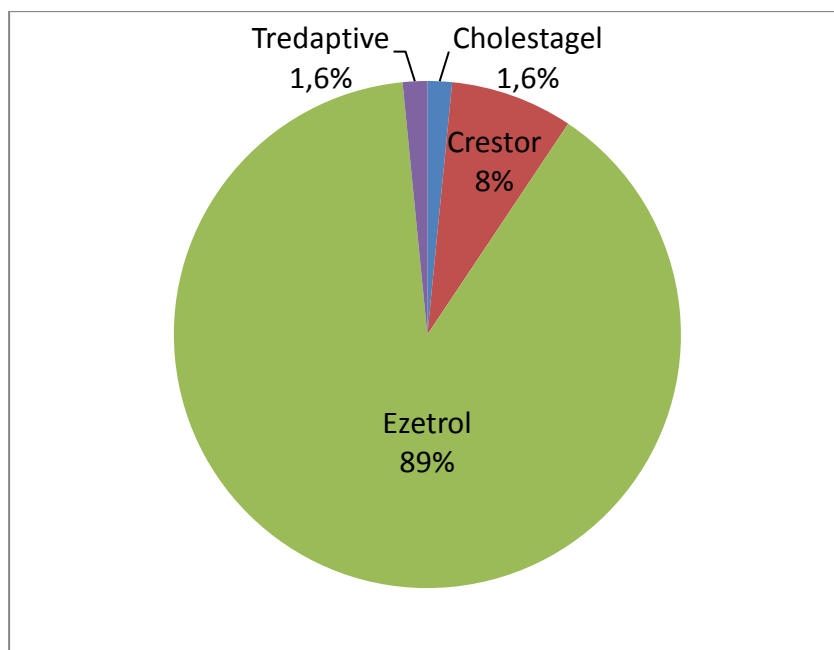


Abbildung 33: Verordnungshäufigkeiten der einzelnen Lipidsenker

Während des gesamten Untersuchungszeitraums konnten 64 Verordnungen neuer Lipidsenker registriert werden. Ein deutlicher Verteilungsunterschied zwischen Männern und Frauen wurde dabei nicht festgestellt. Die männlichen Teilnehmer bekamen mit 53 % etwas mehr neue Lipidsenker verordnet als die Frauen mit 47 %, ersichtlich in Abbildung 34.

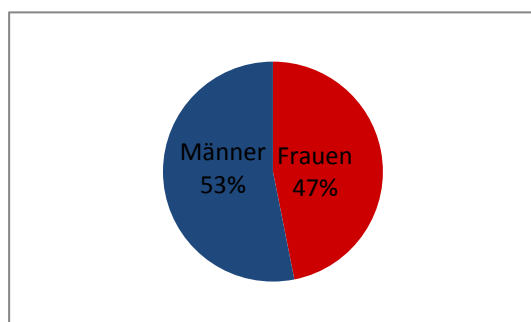


Abbildung 34: Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Lipidsenker

10 Diskussion

Die schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen der Thalidomideinnahme während der Schwangerschaft sowie die unerwünschten Wirkungen von Practolol am Auge (Nicholls 1977) führten laut Gundert-Remy (Gundert-Remy 1999) dazu, dass nicht nur die Fachleute, sondern auch die Öffentlichkeit Notiz von unerwünschten Arzneimittelerscheinungen als Folge der Arzneimittelanwendung nahm.

Seit Inkrafttreten des AMG 1976 sind die Zulassung für Arzneimittel in Deutschland genauer geregelt und die Modalitäten vorgeschrieben, so dass die Sicherheit der in den Handel gebrachten Arzneimittel erhöht wurde. Der Stufenplan zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken greift seit 1980 (Pabel 1999). Im AMG von 1996 wurden die Zulassungsbedingungen verschärft. Aber auch danach kam es bei einigen der unter strengeren Prüfaufgaben entwickelten Medikamente zum Auftreten schwerwiegender UAE, die eine Marktrücknahme zur Folge hatten. So mussten z. B. die folgenden Arzneistoffe in den letzten Jahren vom Markt genommen werden: Chlormezanon (UAE: Steven-Johnson-Syndrom), Mibefradil (UAE: Interaktionen über CYP 3A4, Bradykardien), Cisaprid und Grepafloxacin (UAE: Torsade-de-pointes-Arrhythmien), Tolcapone, Troglitazon und Trovafloxacin wegen Hepatotoxizität, Cerivastatin (UAE: Rhabdomyolyse) und Rofecoxib auf Grund kardiovaskulärer thrombotischer Ereignisse (Thürmann 2005). Um solche schweren UAE zu ermitteln, gibt es wie in der Einleitung dargestellt, verschiedene Möglichkeiten.

10.1 Methode der Erfassung der UAE

Die verschiedenen Methoden des Ermitteln von UAE erzeugen verschiedene Häufigkeiten des Auftretens von UAE. Abhängig von der Methode, die für das Screening der Patienten genutzt wurde, von den involvierten Stationen, von Ein- bzw. Ausschlusskriterien (z. B. nur UAE bedingte Krankenhauseinweisungen oder auch stationär erworbene UAE, nur schwere UAE oder alle zählen) findet sich eine große Anzahl UAE oder nur wenige (Thürmann 2001). Thürmann et al. (Thürmann et al. 2002) konnten z. B. bei einer Studie auf einer neurologischen Station nur 45 % aller UAE durch Laborwertscreening finden, wohingegen 72 % der Patienten mit UAE durch die Intensiverfassung ermittelt wurden. Nur 17 % der betroffenen Patienten wurden durch beide Methoden gemeinsam entdeckt.

Eine weitere Vergleichsarbeit zwischen Laborwertscreening und Intensiverfassung ergab, dass durch die Intensiverfassung (Inzidenz von 2,6 % bezüglich aller Krankenhauseinweisungen auf die Inneren Stationen) unwesentlich mehr UAE detektiert werden konnten als mit Hilfe des Laborwertscreenings (Inzidenz von 2,3 %), wobei die Durchführung des Laborwertscreenings als zeitintensiver angesehen wurde (Scheuerlein 2012). Auch Scheuerlein betonte deutliche Unterschiede in den Arten der UAE, die auf den beiden Wegen ermittelt wurden. Lediglich 11 UAE (19 %) wurden von beiden Methoden gemeinsam entdeckt. Da durch jedes System eigene UAE eruiert werden konnten, spricht sich Scheuerlein für eine Kombination beider Methoden aus, um die Erfassungsrate von UAE (Inzidenz von 4,1 %) zu erhöhen.

Die in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung gebrachte Methode des intensivierten Screenings ist mit hohem zeitlichen und personellen Aufwand verbunden. Allerdings bot sie die Möglichkeit, auch leichtere UAE zu eruieren und ermöglichte somit eine nahezu vollständige Erfassung aller UAE der ausgewählten neuen Medikamente. Darum ging es in dieser Studie und daher wurde das entsprechende methodische Herangehen gewählt. Auch eröffnete es die Chance, durch weiterführende Recherche an zusätzliche Informationen (z. B. durch Patientenaktenstudium, Gespräch mit Hausarzt) zu gelangen. Um die bei dieser Herangehensweise möglicherweise auftretende „subjektive Färbung“ der Untersuchungsergebnisse abzuschwächen bzw. auszuschließen, wurden die Patientenaussagen einer ausführlichen Kausalitätsprüfung unterzogen.

Die Methode der Intensiverfassung fand auch in der Vorgängerarbeit von Egerland (Egerland 2011) Verwendung. Sie untersuchte insgesamt 61 ausgewählte Medikamente, die in den Jahren 1997 bis 2001 ihre Zulassung erhielten. Die Datenerhebung erfolgte von April 2002 bis März 2003 auf Inneren Stationen des Universitätsklinikums Jena wie in der vorliegenden Arbeit. Der Rücklauf der verwertbaren Fragebögen war sehr unterschiedlich (Egerland 42,2 %, vorliegende Erhebung 80,2 %). In der Untersuchung von Egerland nahmen 192 Patienten eines oder mehrere der gelisteten Arzneimittel ein. Mehr als doppelt so viele Patienten (441) wurden in dieser Studie mit neuen Medikamenten therapiert. Daraus ergaben sich 597 Medikamenteneinnahmen, im Vergleich zur Vorgängerarbeit mit 289 registrierten Einnahmen neuer gelisteter Arzneimittel. Egerland kommt bei insgesamt 192 Patienten mit neuen Arzneimittelanwendungen auf eine UAE-Rate von 19,27 % (37 Patienten mit UAE). In der vorliegenden Arbeit gaben 156 (von 441)

Fragebogenteilnehmer mit neuen Arzneimitteln UAE an, dies entspricht einer UAE-Rate von 35,37 %.

In der überwiegenden Anzahl der Studien zur Pharmakovigilanz (z. B. Review über 25 Studien zur Häufigkeit UAW bedingter Krankenhausaufnahmen, Kongkaew et al. 2008; Drug related hospital admissions, Hallas et al. 1993) werden leichte UAE vernachlässigt. Die Erhebungen berücksichtigen zumeist nur gravierende UAE, die zu einer Klinikeinweisung führen. Da aber auch leichtere UAE wie z. B. Übelkeit und Schwindelgefühl zu folgenschweren Therapieabbrüchen führen können, wurde sich bewusst für eine Methode entschieden, mit der auch leichte UAE erfassbar sind.

10.2 Prädisponierende Faktoren für das Auftreten von UAE

Als prädisponierende Faktoren für das Auftreten von UAE gelten unter anderem: Geschlecht, Alter, Multimorbidität und Multimedikation, Alkohol- und Nikotinkonsum und Allergien. Die erhobenen Daten zum Alkoholkonsum erschienen zu wenig valide, aus diesem Grund erfolgte keine Auswertung. Da die Angaben zu bestehenden Allergien aufgrund ihrer Vielfältigkeit nicht verwertbar waren, ist kein weiterer Bezug hergestellt wurden.

10.2.1 *Das Geschlecht*

Unterschiede bezüglich der Absorption, der Kinetik, des Metabolismus und der Exkretion sowie der pharmakodynamischen Wirkung und Verträglichkeit von Arzneimitteln zwischen Frauen und Männern ergeben sich aus vielschichtigen Ursachen. So besitzen Frauen z. B. durchschnittlich ein um ca. 10 Kilogramm geringeres Körpergewicht sowie einen geringeren Körperwassergehalt und verfügen somit über ein geringeres Verteilungsvolumen für Arzneimittel, was mögliche Überdosierungen mit erhöhten Nebenwirkungsraten zur Folge haben kann. Der höhere Körperfettanteil von Frauen verursacht die längere Speicherung fettlöslicher Arzneistoffe und begünstigt dadurch wiederum eine Überdosierung (Legato 2002). Die beschriebenen physiologischen Geschlechtsdifferenzen werden für die höhere UAE-Rate, die bei Frauen beobachtet wurde, verantwortlich gemacht (Thürmann et al. 1998 a). Auch in einer weiteren Erfassung war auffällig, dass Frauen generell signifikant häufiger von UAW betroffen sind (62,2 %), mit steigender Tendenz bei zunehmendem Alter (Thürmann et al. 2006). Da das kardiale Erregungssystem von Frauen sensibler auf

Medikamente, die zu einer QT-Verlängerung führen (z. B. Antihistaminika, Antibiotika, Psychopharmaka) reagiert, besteht bei ihnen ein signifikant erhöhtes Risiko medikamentös induzierter Torsade de pointes-Arrhythmien (Schwarz 2005, Thürmann 2007 a). Laut Schwarz (Schwarz 2005) erklärt die bei Frauen hormonell beeinflusste geringere Schmerzgrenze ihren höheren Analgetikakonsum, der wiederum zu UAE in Verbindung mit anderen medikamentösen Therapien führen kann. Zu den anatomischen Unterschieden kommt hinzu, dass sich Frauen mehr um ihre Gesundheit sorgen als Männer, mehr Medikamente verschrieben bekommen und auch eher zur Selbstmedikation mittels frei verkäuflicher Arzneimittel neigen, was eine erhöhte Nebenwirkungsrate begünstigt (Schwarz 2005). Rademaker (Rademaker 2001) gibt für Frauen ein 1,5 bis 1,7-fach höheres Risiko für Medikamentennebenwirkungen an. Ein weiterer Grund für die oft ermittelten höheren UAE-Raten bei Frauen könnte auch sein, dass wie Moore et al. herausfanden, die Frauen in manchen Studien älter waren als männliche Probanden und mehr Medikamente nahmen (Moore et al. 1998).

Von den 441 befragten Patienten dieser Erhebung mit neuen Medikamenten waren 209, das entspricht 47,4 %, weiblich. Wie in der Literatur beschrieben (Levy et al. 1980, Tran et al. 1998, Pouyanne et al. 2000) und obenstehend erläutert, zeigte sich auch in dieser Untersuchung beim Vergleich der Geschlechtsverteilung ein Überwiegen der Nebenwirkungen bei Frauen. Die Frauen erlitten mit 114 (53,8 %) aufgeführten Nebenwirkungen mehr UAE als die Männer mit 98 (46,2 %) angegebenen Nebenwirkungen. Es zeigten sich signifikant mehr UAE bei Frauen als bei Männern. Demzufolge waren Frauen gefährdeter, Nebenwirkungen zu erleiden. Die Vorgängerarbeit (Egerland 2011) weist 56,52 % der Arzneimittelanwendungen mit UAE für weibliche Patienten aus und unterstreicht somit die größere Gefahr für Frauen, ein UAE zu erleiden.

10.2.2 Das Alter

Das mittlere Lebensalter aller involvierten Patienten dieser Untersuchung mit neuen Medikamenten betrug zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 63,76 Jahre, wobei die teilnehmenden Männer mit 64,87 Jahren im Durchschnitt etwas älter waren als die Frauen mit 62,46 Jahren. In der Vergleichsarbeit (Egerland 2011) war das Patientenkollektiv noch jünger (gesamt: 58,62 Jahre, Frauen: 57,48 Jahre, Männer: 59,62 Jahre). Als Ältere werden

jedoch erst Patienten über 65 Jahre bezeichnet (Schwarz 2005). Vom Altersdurchschnitt her war das befragte Patientenkollektiv dieser Erhebung daher relativ jung. Thürmann et al. (Thürmann et al. 2006) fanden heraus, dass sich vier von fünf UAW bei Patienten im Alter von über 65 Jahren ereignen. Auch andere Analysen zur Arzneimittelversorgung älterer Menschen sowie Studien über UAE-Inzidenzen zeigen, dass ältere Patienten besonders gefährdet sind, UAE zu erleiden (Grandt et al. 2005, Spinewine et al. 2007, Mallet et al. 2007, Moore et al. 2007, Milton et al. 2008, Coca et al. 2008).

Die Gruppe ohne UAE wies ein durchschnittliches Alter von 64,35 Jahren auf (Egerland: 59,04 Jahre), während die Patienten mit UAE mit einem Alter von durchschnittlich 62,59 Jahren (Egerland: 56,43 Jahre) erstaunlicherweise jünger waren. Dieses unerwartete Ergebnis wurde bei beiden Gruppen, Frauen wie Männern gefunden, bei den Männern noch ausgeprägter als bei den Frauen. So hatten die weiblichen Patienten ohne UAE ein Durchschnittsalter von 62,99 Jahren, gegenüber einem Alter von 61,63 Jahren in der weiblichen Gruppe mit aufgetretenen UAE. Bei den männlichen Probanden wies die Gruppe ohne UAE ein Durchschnittsalter von 65,34 Jahren aus. Die männlichen Patienten mit UAE waren mit 63,71 Jahren im Durchschnitt etwas jünger. Dieses Phänomen, welches in beiden Jenaer Arbeiten auftrat, dass die Frauen der Untersuchung jünger als die Männer waren und ebenso die Patienten mit UAE jünger als Patienten, die keine Nebenwirkungen angaben, ist auffallend.

Im Alter sind durch die Verminderung von Organfunktionen das pharmakokinetische Verhalten (Absorption, Metabolismus, Ausscheidung) und die pharmakodynamischen Wirkungen (Dosis-Wirkungs-Beziehung) von Medikamenten anders als bei jungen Patienten (CPMP 1995 a und b, Eudra 1988). Dies resultiert u. a. aus den altersabhängigen Veränderungen der Körperzusammensetzung, z. B. der Steigerung des Körperfettanteils (auf ca. 35 % im Alter von 70 Jahren), der Abnahme des Gesamtkörperwassers (um ca. 17 % im Alter von 80 Jahren) sowie der extrazellulären Flüssigkeitsabnahme (bereits im Alter von 65 Jahren um ca. 40 %). Schwarz (Schwarz 2005) geht daher davon aus, dass es zahlreiche altersabhängige Veränderungen der Pharmakodynamik gibt, die Dosisanpassungen für ältere Patienten erforderlich machen. Auch von anderen (Müller-Oerlinghausen et al. 1999, Platt et al. 1999, Mühlberg et al. 1999) wird das UAE-Risiko bei der Behandlung älterer Patienten als besonders hoch eingeschätzt. Studien an älteren Patienten belegen die Annahme, dass sie besonders anfällig für das Auftreten von UAE sind (Manesse et al. 1997, Roughead et al.

1998, Beard 1992). Von Pharmakologen der Universität Witten/Herdecke wurde eine Übersicht mit 83 Medikamenten erstellt, die helfen soll, Medikamente zu erkennen, die bei älteren Menschen möglicherweise zu UAE führen, während sie von jüngeren Patienten problemlos vertragen werden - die PRISCUS-Liste (Holt et al. 2010). Leider findet diese Liste noch nicht genügend Beachtung. So erhielten 2010 knapp ein Viertel der älteren Patienten mindestens eine Verordnung eines PRISCUS-Arzneimittels (Thürmann et al. 2011). In einer UAE-Erfassung von Thürmann (Thürmann et al. 2006) betrafen 59 % der UAE-bedingten stationären Aufnahmen Menschen im Alter von über 70 Jahren.

Die mehrfach in der Literatur dokumentierte Tatsache, dass Patienten mit UAE durchschnittlich älter sind als Patienten ohne Nebenwirkungen konnte durch die vorliegende Untersuchung nicht untermauert werden, ebenso wenig durch die Vorgängerarbeit, in der die Altersunterschiede der Gruppen noch größer waren. Diese unerwarteten Ergebnisse lassen sich wohl mit dem insgesamt relativ jungen mittleren Lebensalter der befragten Patientengruppen erklären. Die Mehrzahl der UAE-relevanten Altersbeeinträchtigungen treten vermutlich erst bei einem insgesamt höheren Lebensalter der Patienten zutage. Des Weiteren kann auch die geringe Anzahl der Patienten zu diesem Ergebnis außerhalb der zu erwartenden Tendenz geführt haben. Andererseits wurde das Alter auch in anderen Analysen nicht als unabhängiger Vorhersagefaktor für das Auftreten von UAE identifiziert. In einer Untersuchung von Gurwitz und Avorn (Gurwitz und Avorn 1991) wird der patientenspezifischen Physiologie sowie der funktionellen Charakteristika eine höhere Gewichtung als dem chronologischen Alter eingeräumt. Auch Thomas und Brennan (Thomas und Brennan 2000) kamen zu dem Ergebnis, dass das Alter nicht isoliert als Risikofaktor angesehen werden kann, sondern die im Alter gehäuft auftretende Multimorbidität, mit daraus resultierender Multimedikation sowie die vorstehend beschriebene eingeschränkte physiologische Kompensationsfähigkeit entscheidend sind. Auch funktionelle Defizite, z. B. die mangelnde manuelle Geschicklichkeit im Alter können bei einem Teil der älteren Patienten zu Dosierungsfehlern infolge ungenauer Tablettenteilung oder Tropfenzählung führen. Durch die mit zunehmendem Alter verringerten Kurzzeit-Gedächtnisleistungen muss man bei Älteren auch mit größeren Compliance-Problemen rechnen. Erschwerend hierbei wirkt sich der in den letzten Jahren verstärkt zum Tragen gekommene wiederholte Herstellerwechsel der verordneten Medikamente, bedingt durch immer neue Rabattverträge

der Krankenkassen mit der Pharmaindustrie, aus. Dieses Problem wurde von zahlreichen Teilnehmern dieser Studie angesprochen.

10.2.3 Multimorbidität und Multimedikation

Als wichtige Einflussfaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen gelten die Begleiterkrankungen und die Anzahl der einzunehmenden Medikamente. Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass bei Patienten mit mehreren Begleitdiagnosen und Multimedikation öfter UAE auftreten als bei anderen Patienten (Moore et al. 1998, Fattinger et al. 2000). Bei Applikation von etwa 16 verschiedenen Arzneimitteln erleiden die Patienten mit 40%iger Wahrscheinlichkeit ein UAE (Thürmann et al. 1998 b). Von Polymedikation spricht man in verschiedenen Studien ab einer Einnahme von mehr als 3 bis 5 Medikamenten (Borchelt 1995, Mannesse et al. 2000, Chan et al. 2001). Patienten einer Untersuchung von Moore et al. (Moore et al. 1998), bei denen es wegen eines UAE zu einer Klinikeinweisung kam, hatten im Durchschnitt 6,3 Medikamente eingenommen. Kohn et al. (Kohn et al. 2000) belegten, dass die Häufigkeit von UAE mit hohem Alter, Multimorbidität und Polypharmazie korreliert. Eine Analyse der Arzneimittelverordnungen des Jahres 2010 in Deutschland (Thürmann et al. 2011) zeigte, dass 42 % der Patienten im Alter von über 65 Jahren fünf oder mehr verschiedene Wirkstoffe pro Quartal verordnet bekamen. Diese kumulative Polypharmazie wird als mögliche Ursache für Arzneimittelinteraktionen gesehen. Darunter versteht man die qualitative und quantitative Wirkungsveränderung von Arzneimitteln durch Zweitmittel. In erster Linie sind damit andere, ärztlich verordnete Medikamente gemeint, aber es betrifft auch die Selbstmedikation mit Phytopharmaka sowie Nahrungs- und Genussmittel. Durch Arzneimittelinteraktionen kann es zur Verstärkung von bekannten unerwünschten Wirkungen kommen, zur Abschwächung oder Verstärkung der gewünschten therapeutischen Wirkung sowie selten zum Auftreten einer neuen, bisher unbekannten Wirkung (Meier-Abt und Meier 1993).

Bei den in der vorliegenden Untersuchung analysierten Angaben von Patienten mit neuen Medikamenten lag die Anzahl der verabreichten Medikamente bei durchschnittlich 9,5. Der für das Auftreten von UAE kritischen Anzahl von mehr als 6 Medikamenten waren 84,3 % der in dieser Erhebung befragten Patienten mit neuen Medikamenten ausgesetzt. Die Tendenz eines Zusammenhangs zwischen Polymedikation und UAE-Vorkommen ist in der

vorliegenden Untersuchung nicht zu erkennen. So erhielten die Probanden der nebenwirkungsfreien Gruppe täglich durchschnittlich 9,8 Medikamente, wohingegen es bei den Patienten mit UAE im Mittel knapp 9,7 Präparate waren. In der Vergleichsarbeit (Egerland 2011) hingegen konnte teilweise ein Zusammenhang zwischen Multimedikation und dem Auftreten von UAE hergestellt werden. So wiesen Patienten mit 11 bis 15 zusätzlichen Arzneistoffen eine höhere UAE-Rate auf. Anders als im Arzneiverordnungs-Report 2012 ausgewiesen (Coca und Schröder 2012), nahmen die Frauen dieser Erhebung mit im Durchschnitt 9,3 Medikamenten etwas weniger Arzneimittel ein als die Männer mit im Mittel 9,7 Medikamenten. Dies widerspricht den um 20 % höheren Arzneimittelverordnungen für Frauen in Deutschland für 2012 und anderen Untersuchungen. So werden häufigere Arztbesuche (Bergmann und Kamtsiuris 1999, Zok 2006) sowie die z. B. in einer Befragung von 1.688 Patienten von Zok (Zok 2006) bewiesene höhere Rate der Selbstmedikation von Frauen (Frauen 62,7 %, Männer 46 %) als Gründe für die Multimedikation bei Frauen angeführt. In der vorliegenden Arbeit liegt ein selektives Patientengut vor. Die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie war sehr unterschiedlich. So waren Frauen im Allgemeinen eher bereit, sofort der Studie beizutreten, unabhängig davon, wie viele Arzneimittel sie einnahmen. Außerdem interessierten sich die Frauen im Durchschnitt mehr für gesundheitliche Probleme, ihre Erkrankungen und ihre Medikamente. Bei einem Teil der Männer (zumeist mit wenigen Arzneimitteln) wurde eine Unsicherheit gegenüber den einzunehmenden Medikamenten festgestellt, welche aus dem Desinteresse an der eigenen Arzneimittelverordnung resultierte. In vielen Fällen war das Zusammenstellen der Tabletten Aufgabe der Ehefrau. Somit wollten und konnten diese Männer nicht mit in die Studie einbezogen werden. Hingegen zeigten gerade die Männer, die täglich eine beträchtliche Anzahl an Arzneimitteln einnehmen mussten, eine große Bereitschaft zur Teilnahme und eine zum Teil sehr genaue Kenntnis über ihre Medikamente. Dadurch erklärt sich die Tatsache, dass die in diese Untersuchung eingeschlossenen männlichen Patienten im Durchschnitt mehr Medikamente einnahmen als die weiblichen.

Die Annahme, dass eine Vielzahl von Begleitdiagnosen als möglicher prädisponierender Faktor für das Auftreten von UAE gilt, wurde von dieser Untersuchung bei Patienten mit neu zugelassenen Medikamenten nicht bestätigt. So entfielen auf Probanden mit beklagten Nebenwirkungen im Mittel 6,3 (Median: 6, Standardabweichung: 2,90) Vorerkrankungen, während es bei Befragten ohne Nebenwirkungen im Mittel 6,6 (Median: 6,

Standardabweichung: 2,69) Erkrankungen waren. Dies korreliert nicht mit Ergebnissen von Moore und anderen (Moore et al. 1998, Fattinger et al. 2000, Köhler et al. 2000), die besagen, dass Patienten mit UAE mehr Begleitdiagnosen aufwiesen und entsprechend mehr Medikamente einnahmen als Patienten, bei denen kein UAE auftrat.

10.3 Klassifizierung und Bewertung der UAE

Die Zuordnung der in dieser Untersuchung eruierten UAE erfolgte nach dem System-Organ Classes Schema (SOC Schema). Diese Terminologie sichert eine internationale Vergleichbarkeit der Beschreibungen von UAE. Die unter anderen in der WHO-ART zu findenden SOC-Codes (siehe Anhang 3) bezeichnen 30 Organsysteme, denen die UAE zugeordnet wurden.

Darüber hinaus wurden die ermittelten UAE nach ihrem pharmakologischen Reaktionsprinzip sowie nach ihrem Schweregrad eingeteilt.

336 der 802 Patienten gaben an, bereits eines oder mehrere der neu zugelassenen Medikamente ohne jegliche Nebenwirkung eingenommen zu haben. In 156 Fällen berichteten die Patienten von einer oder mehreren Nebenwirkungen. Insgesamt konnten auf diese Weise 212 Nebenwirkungen registriert werden. Dies entspricht bei 635 Datensätzen für 597 registrierte Medikamenteneinnahmen (Einnahmen neuer Medikamente) einer UAE-Rate von 33,38 %. Verglichen mit anderen aufgeführten Studien ist die hier festgestellte Auftretens-Rate von UAE sehr hoch. Wie bereits erwähnt, kommt dieser hohe Wert dadurch zustande, dass auch leichte UAE erfasst wurden. Die im Folgenden aufgeführten Arbeiten bewerten nur schwere UAE, die eine Klinikeinweisung nach sich zogen. Leichtere UAE blieben - im Gegensatz zu dieser Erhebung - unberücksichtigt. Dadurch entstanden die deutlich geringeren Fallzahlen bzw. Prozentzahlen. In dieser Arbeit ging es um die Erfassung möglichst aller UAE neu zugelassener Medikamente, egal, ob diese zu einer Krankenhausaufnahme führten, den Klinikaufenthalt verlängerten oder nur das Wohlbefinden des Patienten beeinträchtigten. Die in den Erhebungen genannten Werte variieren in Abhängigkeit von den Methoden, den Studienpopulationen, Ein- und Ausschlusskriterien sowie den Kausalitätsbeurteilungen (Thürmann 2001). So wurde bereits 1965 durch intensivierte Erfassung von stationären Aufnahmen festgestellt, dass 2,9 % der Patienten aufgrund von UAE hospitalisiert wurden

(Hurwitz 1969). Thürmann (Thürmann 2001) wertete Daten aus verschiedenen Ländern (Deutschland, Frankreich, Schweiz, Großbritannien, Australien, den USA u. a.) aus und kam zu dem Ergebnis, dass zwischen 2 und 20 % aller Krankenhausaufnahmen auf UAE beruhen. Die Schwankungsbreite wird mit den unterschiedlichen Fachgebieten begründet. So spielen UAE in der Gynäkologie nur eine sehr geringe Rolle, wohingegen die meisten Patienten mit UAE in der Inneren Medizin bzw. der Geriatrie zu finden sind. Bei einer späteren Auswertung von Daten aus Deutschland kamen Thürmann und Kollegen bei internistischen UAE-bedingten Krankenhausaufnahmen auf eine durchschnittliche Inzidenz von 3 % (Thürmann et al. 2006). Brvar et al. (Brvar et al. 2009) ermittelten eine Quote von 5,8 % UAE induzierter Klinikeinweisungen. Waller et al. (Waller et al. 2005) hingegen fanden bei ihrer Untersuchung UAE bedingter Krankenhauseinweisungen mit Hilfe von Routinedaten nur einen UAE Anteil von 0,35 % der Behandlungsfälle. Dies wird damit erklärt, dass die Häufigkeit von UAE bedingten Einweisungen, die sich in Krankenhauscomputer-gestützten Informationssystemen findet, stark unterrepräsentiert ist, wie es in anderen Studien über Informationssysteme, die die computergestützte Codierung verwenden, gezeigt wurde (Patel et al. 2007, Passarelli et al. 2005, Brvar et al. 2009, Strausberg und Hasford 2010). Strausberg und Hasford (Strausberg und Hasford 2010) gaben nach Durchsicht von Übersichtsarbeiten und Studien (Mühlberger et al. 1997, Lazarou et al. 1998, Pirmohamed et al. 2004, Konkaew et al. 2008, Davies et al. 2009) an, dass 5 bis 10 % der internistischen Krankenhausaufnahmen auf UAE zurückzuführen sind, während sie mit computergestützten Routinedaten nur auf eine UAE-Rate von 0,67 % (Verdachtsfälle: 5,3 %) kamen. Auf internistischen Stationen - und nur auf solchen liefen die Befragungen für diese Arbeit - beobachteten auch Lagnoui et al. (Lagnaoui et al. 2000) bei über 20 % der Patienten UAE.

Am zahlreichsten traten Störungen des Verdauungstraktes mit 26,9 % (57 Fälle) aller UAE, gefolgt von generalisierten Störungen mit 14,2 % (30 Fälle) und Störungen des Respirationstraktes mit 10,8 % (23 Fälle) auf. In der Vorgängerarbeit (Egerland 2011) betrafen sogar 40,51 % der UAE Störungen des Verdauungstraktes. Eine Studie von Zitzmann (Zitzmann 2002) eruierte bei internistischen Patienten 21,1 % gastrointestinale Störungen. Diese Werte liegen oberhalb anderer Untersuchungsergebnisse von unter 20 % (Levy et al. 1980, Bates et al. 1993, Fattinger et al. 2000, Pouyanne et al. 2000), wobei die Häufung von UAE, die den Verdauungstrakt betreffen, nicht in Frage gestellt wird.

Die Einordnung der UAE dieser Erhebung ergab ein deutliches Überwiegen der Typ A-Reaktion mit 173 UAE (81 %). Die Typ A-Reaktion ist nach Rawlins und Thompson (Rawlins und Thompson 1977, Rawlins 1981) eine qualitativ normale, aber quantitativ abnorme Reaktion auf ein Medikament. Sie ist durch die bekannten pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels größtenteils voraussehbar. Typ A-Reaktionen treten Dosis assoziiert auf und es findet sich häufig ein Kontinuum von Schweregraden. Die Inzidenz und die Morbidität dieser UAE sind oft hoch, die Mortalität hingegen meist niedrig. Somit verliefen 81 % aller in dieser Untersuchung aufgetretenen UAE quantitativ abnorm, entsprachen aber den pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels.

Auch in der Literatur findet sich das Überwiegen von Typ A-Reaktionen, z. B. 90,8 % bei Classen (Classen et al. 1991 a). Andere Studien geben die durchschnittliche Häufigkeit von Typ A-Reaktionen mit 66 bis 96 % der UAE an (Moore et al. 1998, Lepori et al. 1999, Green et al. 2000, Mjorndal et al. 2002). Schwarz (Schwarz 2005) geht davon aus, dass ca. 75 % aller UAE auf den pharmakologischen Wirkungsmechanismus, die toxikologischen Wirkungen oder auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Interaktion des Arzneimittels zurückzuführen sind und daher der Typ A-Reaktion zugerechnet werden.

Typ B-Reaktionen sind aus den bekannten pharmakologischen Eigenschaften des Präparates nicht abzuleiten. Sie treten von der Dosis unabhängig auf und sind nicht prognostizierbar. Häufig sind dies allergische oder idiosynkratische Reaktionen, die schwer verlaufen und häufig zu bleibenden Schäden oder zum Tod führen. Bei Typ B-Reaktionen sind Morbidität und Inzidenz gewöhnlich niedrig. Ein Beispiel für Typ B-Reaktionen sind die allergischen Reaktionen auf Penicillin. Sie gilt als die häufigste Allergie, die bei 1 bis 10 % der Bevölkerung auftritt (Sheffer et al. 1984). Für UAE, die auf Überempfindlichkeitsreaktionen oder Idiosynkrasien basieren und dem Typ B zuzuordnen sind, schätzt Schwarz eine Auftretenshäufigkeit von 25 % (Schwarz 2005). In dieser Untersuchung zählten 13 % (27 Fälle) zu den Typ B-Reaktionen.

Als Typ C-Reaktionen werden Langzeiteffekte bezeichnet. Sie entstehen durch die Kumulation des Medikamentes im Körper. Es wurden nur 3 % (6 Fälle) dieser Studie als Typ C-Reaktionen eingeordnet.

Thürmann et al. (Thürmann et al. 2007 b) definierten in ihrer Bewertung von UAW in 88,6 % der Fälle eine Typ A-Reaktion, in 10,4 % eine Typ B-Reaktion und nur 0,5 % Typ C-Reaktionen. Von Schneeweiss et al. (Schneeweiss et al. 2002) wurden 79,2 % der UAE

den Typ A-Reaktionen und 14,7 % den Typ B-Reaktionen zugeordnet. Andere Studien schätzen den Anteil von Typ B-Reaktionen auf etwa 1/3 aller UAE (Moore et al. 1998, Bowman et al. 1994).

Die in dieser Untersuchung erzielten Werte ordnen sich demzufolge entsprechend der Literatur ein.

Im Rahmen dieser Studie traten nur UAE der Level 1 - 5 auf.

Es wurden größtenteils nur als leicht zu beurteilende UAE festgestellt. So waren 72 (34 %) der 212 ermittelten UAE dem Schweregrad 1 zuzuordnen, 93 (44 %) dem Level 2, lediglich 25 (12 %) wiesen den Schweregrad 3 auf, noch weniger, nämlich 21 (10 %) den Schweregrad 4. Dem Level 5 wurde nur ein UAE zugeordnet. Die Level 6 und 7 traten nicht auf. In der Vorgängerarbeit (Egerland 2011) blieben die Level 5 und 7 unbesetzt. Der Level 7 ist bei einer Studie, die auf Patientenbefragung basiert, generell ausgeschlossen.

Die in dieser Arbeit ermittelten 190 leichten UAE bis zum Level 3 tauchen in anderen Untersuchungen oft gar nicht auf. In einer Untersuchung auf der Neurologischen Station einer Klinik in Wuppertal (Thürmann et al. 2002) wurde auch die Dominanz von UAE geringerer Schwere (Grade 1 und 2) mit 80,2 % festgestellt. Trotzdem folgten in 59 % der Fälle therapeutische Konsequenzen, z. B. eine Verringerung der applizierten Dosis oder ein Absetzen des Medikamentes. Die überwiegende Mehrzahl der in der Literatur gefundenen und zu Beginn dieses Kapitels beispielhaft angeführten Studien berücksichtigt hingegen nur UAE ab dem Level 4, die eine Arzneimittel induzierte stationäre Einweisung erforderlich machen.

Lässt man von den 212 in dieser Untersuchung ermittelten UAE die 190 leichten unberücksichtigt, so ergibt sich auch für diese Erhebung nur eine UAE-Rate von 3,46 %, was durchaus den in der Literatur gefundenen Werten entspricht.

Daher kann man sagen, dass die neu zugelassenen Medikamente dieser Untersuchung nicht, wie vielleicht beim ersten Blick auf die ermittelte UAE-Rate vermutet, signifikant mehr Nebenwirkungen auslösen, sondern sich entsprechend der Literatur einordnen.

Eine Hauptquelle der Unterschiede der Auftretenshäufigkeit der ermittelten UAE zwischen Studien sieht Thürmann (Thürmann 2001) neben den verschiedenen Ermittlungssystemen in der kausalen Bewertung der UAE, den verschiedenen Algorithmen, die angewandt wurden bzw. den Arten, wie die Algorithmen gehandhabt wurden. So führt Thürmann u. a. als Beispiele Dormann (Dormann et al. 2000) und Bowman (Bowman et al. 1994) an, die in ihren

Studien etwa 50 % oder mehr der entdeckten UAE als möglich und weniger als 10 % als sicher beschrieben. Hingegen beschrieb Classen (Classen et al. 1991 a) 62 % der ermittelten UAE als sicher oder sehr wahrscheinlich und weniger als 1 % als nur mögliche UAE.

Thürmann verweist darauf, dass in allen diesen Studien derselbe Algorithmus von Naranjo (Naranjo et al. 1981) angewendet wurde und alle computergestützte Systeme einschließlich pathologischer Laborwerte nutzten.

In dieser Untersuchung wurde entsprechend der Kausalitätsanalyse von Bégaud (Bégaud et al. 1985) vorgegangen. Dabei wird die Wahrscheinlichkeit zwischen unerwünschtem Ereignis und der Medikamenteneinnahme im Hinblick auf einen möglichen chronologischen und symptomatologischen Zusammenhang eingeschätzt.

Die Analyse erbrachte für 23 % (49 Fälle) einen unwahrscheinlichen bis zweifelhaften, für 48 % (102 Fälle) einen möglichen, für 27 % (58 Fälle) einen wahrscheinlichen und für 2 % (3 Fälle) einen sehr wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen dem eingenommenen Medikament und dem UAE. Geht man demzufolge davon aus, dass nur 163 UAE der Einnahme neu zugelassener Medikamente tatsächlich angelastet werden können, so kommt man bei 635 Datensätzen für 597 Medikamenteneinnahmen auf eine UAE Rate von 25,67 %. Dieser Wert ist wiederum hoch, was sich aber wie bereits dargestellt aus der Tatsache ergibt, dass in dieser Untersuchung alle UAE, egal ob leicht oder schwer, eingeschlossen wurden.

Eine Beachtung auch der leichten UAE scheint sinnvoll, da auch die Beeinträchtigung der Patienten durch Kopfschmerz oder Übelkeit oft zu folgenschweren Therapieabbrüchen führt.

10.4 Medikamente

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde nach Erfahrungen mit 84 ausgewählten neuen Präparaten aus 17 verschiedenen Medikamentengruppen gefragt. Dabei traten 38 (45,2 %) der interessierenden Arzneimittel nicht ein einziges Mal auf, obwohl die Erhebung bewusst auf verschiedene Stationen der Inneren Medizin ausgedehnt wurde. Weder der Fragebogen noch intensive Recherchen in den Patientenakten bzw. den Patientenkurven brachten hier Erfolg. Es schien so, dass zahlreiche, gerade neue Arzneimittel, nicht der breiten Masse verordnet wurden. Häussler et al. (Häussler et al. 2009) untersuchten die Marktdurchdringung von Arzneimitteln, die zwischen 2005 und 2008 neu in den deutschen

Markt eingeführt wurden und im Segment der Grundversorgung zum Einsatz kamen. Sie fanden heraus, dass der Anteil neuer Arzneimittel am Verbrauch deutschlandweit 2008 bei nur 0,97 % lag. Dabei unterschieden sich die Verbrauchsanteile in den Regionen erheblich. Zwischen dem niedrigsten Wert von 0,54 % (Bremen) und dem höchsten mit 1,40 % (Sachsen) nahm Thüringen mit 1,29 % einen vorderen Platz ein. Als mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Quoten für den Verbrauch neuer Arzneimittel wurden sowohl Unterschiede bei der Wirtschaftlichkeit der Verordnung, unterschiedlich starke Restriktionen bei ihrer Anwendung (Arzneimittelbudgets, Quoten für Leitsubstanzen), Aktivitäten zur Pharmakotherapieberatung der Ärzte sowie der Wirtschaftlichkeitsprüfung angeführt. Dabei steigen die Umsätze neu zugelassener und somit patentgeschützter Arzneimittel in Deutschland ständig an. Lagen sie im Jahr 1993 noch bei 1,7 Mrd. € und hatten damit nur einen Anteil von 11 % am Gesamtmarkt, so sind sie bis 2010 kontinuierlich auf 14,2 Mrd. € und einen Anteil von 48 % gestiegen. Damit haben die Umsätze der Patentarzneimittel seit 1993 um 735 % zugenommen, während der Umsatz im Gesamtmarkt in diesem Zeitraum nur um 97 % zunahm. Diese massive Umsatzausweitung geht seit 2004 mit einer kontinuierlichen Abnahme der Verordnungen einher, so dass die Patentarzneimittel 2010 nur noch einen Anteil von 11,5 % an den Arzneiverordnungen des Gesamtmarktes hatten (Schwabe 2011). Die Diskrepanz zwischen den gesteigerten Umsatzanteilen bei verringerter Verordnungshäufigkeit neu zugelassener Arzneimittel beruht darauf, dass neue Produkte zumeist teurer als bereits am Markt vorhandene Wirkstoffe angeboten werden. 2010 hatten nur 23 % der patentgeschützten neu zugelassenen Arzneimittel innovative Strukturen und Wirkprinzipien (Coca et al. 2011), demgegenüber waren es 2011 erfreuliche 61 % (Fricke und Schwabe 2012).

Seit dem 1. Januar 2011 gilt in Deutschland das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG). Neue Arzneimittel werden dahingehend bewertet, ob sie einen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweisen (Hess 2010). Patentarzneimittel ohne Zusatznutzen werden einer bestehenden Festbetragsgruppe zugeordnet und entsprechend vergütet. Für neue Medikamente mit nachgewiesenem Zusatznutzen verhandelt der GKV-Spitzenverband im Anschluss an die Nutzenbewertung einen Erstattungsbetrag als Rabatt auf den ursprünglichen Preis. Mit den Regelungen des AMNOG ist es den Herstellern neuer

Arzneimittel nur noch während des ersten Jahres nach Marktzugang möglich, die Preise frei zu bestimmen (Coca et al. 2011).

Der in dieser Studie ermittelte hohe Anteil von 54,99 % an Patienten, die mit einem neu zugelassenen Arzneimittel therapiert wurden, ist nicht repräsentativ. Dieser hohe Prozentanteil ist nicht auf die Allgemeinheit übertragbar, sondern begründet sich in der Einflussnahme auf die Patienten. So wurde in dieser Studie gezielt nach neuen Medikamenten gefragt und um die Mitarbeit, mit Patentarzneimitteln behandelter Patienten, besonders eindringlich gebeten.

Aufgrund der Tatsache, dass in der vorliegenden Untersuchung 46 neu zugelassene Medikamente verschiedener Medikamentengruppen bei nur 441 Anwendern beobachtet wurden, ergibt sich, dass keine detaillierte Diskussion jedes neuen Medikamentes erfolgen kann. Dazu sind die Anwenderzahlen dieser Erhebung viel zu gering.

Insgesamt kann für die in dieser Erfassung involvierten neuen Medikamente festgestellt werden, dass im Rahmen dieser Arbeit keine nicht bereits aus der Fachinformation bekannten Nebenwirkungen festgestellt wurden. Das bedeutet nicht, dass von den Patienten keine bislang unbeschriebenen UAE genannt wurden. Allerdings hielten diese Angaben den Kausalitätsprüfungen nicht stand und mussten als ausgeschlossen bzw. zweifelhaft eingestuft werden. So wurde zum Beispiel bei Spiriva® Müdigkeit angegeben und als zweifelhaft bewertet, während die angegebene Hyperhydrose als ausgeschlossen anzusehen war.

Es ist bekannt, dass bestimmte Medikamentengruppen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von UAE aufweisen. So gelten als besonders gefährlich im Hinblick auf UAE z. B. NSAR, Antikoagulanzen und Acetylsalicylsäure, gefolgt von Herz-Kreislauf-Medikamenten. In dieser Erhebung bestätigten dies das antiphlogistische Arcoxia® mit einer Nebenwirkungsrate von 39,1 %, sowie die Antihypertonika Olmetec® mit 26,5 % und Rasilez® mit 23,4 %.

Der neue ADP-Rezeptorantagonist Efient® kam in dieser Untersuchung auf eine UAE-Rate von 12,5 %. Im ambulanten Bereich sind vor allem die durch die bereits genannten NSAR, Coxibe und Gyrasehemmer verursachten UAE Gründe für Krankenhauseinweisungen (AkdÄ 2005). In Studien, die UAE bedingte Krankenhauseinweisungen einschließen oder nur solche betrachten, gelten insbesondere NSAR als mit dem Risiko eines UAE behaftet, wobei es sich zumeist um gastrointestinale Blutungen handelt, gefolgt von kardiovaskulären

Medikamenten und Arzneimitteln, die im ZNS wirken (Hurwitz 1969, Hallas et al. 1992, Moore et al. 1998, Pouyanne et al. 2000). Davies et al. (Davies et al. 2009) ermittelten Opioide, Antikoagulanzen, Diuretika, Antibiotika, Beta-Rezeptoren-Stimulanzen als die Arzneimittelgruppen, die am häufigsten in Verbindung mit einem UAE stehen. Das untersuchte neue Diuretikum Inspra® wies eine Nebenwirkungsrate von 18,2 % auf.

Aus dieser bekannten Datenlage ergeben sich die Hoffnung und das Ziel, mit der Neuentwicklung von Medikamenten nebenwirkungsärmere Alternativen zu finden.

So waren die Erwartungen, die man in den 90er Jahren mit der Entwicklung und Markteinführung der Coxibe verband, sehr hoch. Es wurde verbreitet, dass diese Substanzen eine gute antiphlogistische Wirkung haben sollten, aber im Gegensatz zu den klassischen NSAR wie Diclofenac keine schädigende Wirkung auf die Magenschleimhaut, keine ungünstige Beeinflussung der Nierenfunktion und keine Hemmung der Thrombozytenfunktion mit dadurch verursachter Blutungsneigung zeigen sollten (Peskar 2005). Leider wurden die Erwartungen enttäuscht.

Rofecoxib (Vioxx®) erhielt in Deutschland im November 1999 für die Therapie von Schmerzen bei degenerativen Gelenkerkrankungen die Zulassung. Zur Markteinführung von Celecoxib (Celebrex®) kam es im Juni 2000. Celebrex® wurde für degenerative Gelenkerkrankungen und rheumatoide Arthritis zugelassen. Verschiedene Studien (VIGOR 2000, CLASS 2000, TARGET 2004) bescheinigten Rofecoxib, Celecoxib und Lumiracoxib zwar bei halbjähriger Anwendung ein signifikant erniedrigtes Risiko für schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse, welches sich aber bei längerer Anwendung in hohen Dosen nicht mehr von dem von Ibuprofen oder Diclofenac unterschied. Rofecoxib wurde wegen eines offensichtlich hohen kardiovaskulären Risikos im September 2004 weltweit vom Markt genommen. Eine Langzeitstudie zur Prävention kolorektaler Adenome (APC-Trial) mit Celecoxib ergab auch für dieses Arzneimittel ein Dosis- und Therapiedauer- abhängig erhöhtes Risiko von Myokardinfarkten und Schlaganfällen gegenüber einer Placebobehandlung (Solomon et al. 2005). Daraufhin wurden von der European Medicines Agency (EMA) Anwendungsbeschränkungen für den Einsatz von Coxiben bekanntgegeben und darin betont, dass die Substanzen in der niedrigsten effektiven Dosis für die kürzest mögliche Behandlungszeit angewendet werden sollen (EMA 2005). Im April 2005 wurde auch Valdecoxib (Bextra®) vom Markt genommen (FDA Alert 2005). Gründe hierfür waren kardiovaskuläre Risiken, darüber hinaus aber auch lebensbedrohliche Hautreaktionen

(Meyer 2005). Diese Marktrücknahme begründet wohl die geringen Einnahmequoten des Medikamentes in dieser Erhebung von lediglich zwei Verordnungen mit einer beklagten Nebenwirkung. Das im September 2004 eingeführte Etoricoxib (Arcoxia®) ist ebenfalls mit potenziellen kardiovaskulären Risiken belastet, die bereits 2002 kritisch analysiert wurden (Day 2002). Die Europäische Arzneimittelagentur EMA hat für Etoricoxib eine Kontraindikation bei Patienten mit Hypertonie und ungenügender Blutdruckkontrolle festgelegt (EMA 2005). Cannon et al. ermittelten in einer doppelblinden prospektiven Vergleichsuntersuchung für den COX-2-Hemmstoff Etoricoxib und das traditionelle nicht-selektive Antiphlogistikum Diclofenac ein gleich großes Risiko für thrombotische kardiovaskuläre Komplikationen (Cannon et al. 2006). Außer den bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei den nicht-selektiven Cyclooxygenasehemmstoffen werden auch andere potenzielle Risiken diskutiert, die noch nicht ausführlich untersucht wurden. Einige Studien ergaben ähnliche kardiovaskuläre Risiken wie bei den COX-2-Hemmern für Diclofenac und Ibuprofen (Fosbøl et al. 2009, Shi und Klotz 2008). Es wurde der Verdacht geäußert, dass selbst die klassischen nichtsteroidalen, nichtselektiven Antiphlogistika bei längerdauernder, etwas höher dosierter Anwendung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen (FDA-Statement on Naproxen 2004). Lumiracoxib (Prexige®) wurde im März 2008 wegen Leberfunktionsstörungen wieder vom Markt genommen (Zulassung im Januar 2007). In einer Fall-Kontroll-Studie hatten sich Hinweise für eine Assoziation zwischen Polymorphismen der MHC-Klasse 2 und der Lumiracoxib-induzierten Hepatotoxizität ergeben (Singer et al. 2010).

Somit gibt es noch drei verfügbare COX-2-Hemmer: Celecoxib (Celebrex®), Etoricoxib (Arcoxia®) und Parecoxib (Dynastat®). Celecoxib und Etoricoxib sind 2011 gegenüber dem Vorjahr häufiger verordnet worden (Anstieg um 8,1 %) und erreichten etwa 10 % der Gesamtverordnungen dieses Indikationsgebietes (Böger und Schmidt 2012).

Böger und Schmidt führen eine umfangreiche Netzwerk-Metaanalyse von Trelle et al. an, die einen Vergleich von Studien mit unterschiedlichen Fragestellungen und Therapieansätzen erlaubt. In dieser Analyse sind kardiovaskuläre Risiken der traditionellen nichtsteroidalen Antiphlogistika Naproxen, Ibuprofen und Diclofenac sowie der COX-2-Hemmer Rofecoxib, Celecoxib, Etoricoxib und Lumiracoxib aus 31 Studien an über 100.000 Patienten analysiert worden. Rofecoxib und Lumiracoxib steigerten das Herzinfarktrisiko auf das Doppelte, nach Diclofenac und Naproxen blieb es unverändert. Hinsichtlich des Auftretens von

Schlaganfällen wurde für alle Substanzen ein gegenüber Placebo erhöhtes Risiko ermittelt, das bei Etoricoxib und Diclofenac mit einem Faktor 4 am ausgeprägtesten war. Daraus wurde geschlussfolgert, dass die COX-2-Hemmung, die auch bei den traditionellen nichtsteroidalen Antiphlogistika die Entzündungshemmung verursacht, das entscheidende kardiovaskuläre Risiko darstellt. Eine Kompensation durch die gleichzeitige COX-1-Hemmung an den Thrombozyten erfolgte nur zu einem geringen Teil (Trelle et al. 2011). Die Nutzen-Risiko-Bewertung dieser Substanzklasse ist daher (Böger und Schmidt 2012) noch nicht abschließend geklärt. Die erwarteten großen Fortschritte in Bezug auf die Verträglichkeit der Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, die von der Entwicklung der selektiven COX-2-Inhibitoren erwartet wurden, erfüllten sich leider nicht.

Bei der vorliegenden Datenerfassung war das Antirheumatikum Arcoxia® das Medikament mit der höchsten Nebenwirkungsrate von 39,1 % (mit einer durchschnittlichen Wirksamkeitseinschätzung gegenüber der Vormedikation von 2,5). Lässt man die leichteren Fälle unberücksichtigt und betrachtet nur Schweregrad 4 mit einem Fall und Schweregrad 5 mit einem Fall, erhält man eine UAE-Rate von 4,3 % , bei einer Wirkungseinschätzung der Note 1,5. Arcoxia® wurde von 46 Patienten dieser Untersuchung genommen. Über Störungen des Verdauungstraktes mit Übelkeit, Magenschmerzen und Erbrechen klagten 12 von ihnen, je drei Patienten erlitten allgemeine Störungen des Herzkreislaufsystems bzw. Haut- und Hautanhangsgebildestörungen, bei zwei Patienten kam es zu Herzrhythmusstörungen. Andere Nebenwirkungen traten nur vereinzelt auf.

Ein weiteres Medikament, welches in dieser Untersuchung auffiel, ist Spiriva® (Tiotropiumbromid) und zwar dadurch, dass es am häufigsten verordnet wurde. Von 802 Patienten nahmen 115 dieses ausschließlich zur Behandlung von COPD zugelassene, seit Juni 2002 als Kapsel bzw. seit 2007 als Spiriva respimat® (Neue Arzneistoffe 2002) im Handel erhältliche, Präparat ein.

Sieht man sich die umsatzstärksten Medikamente 2010 an, so belegte Spiriva® mit einem Umsatz von 298 Millionen €, einem Zuwachs von 12,9 % (34,1 Millionen €) gegenüber 2009 und mit 143,6 Millionen abgesetzter Tagesdosen den 6. Platz (Schwabe 2011). Diese Tendenz setzte sich auch 2011 mit einem erneuten Anstieg der Verordnungen um 6,7 % im Vergleich zu 2010 fort (Lemmer 2012). Aufgrund seiner hohen Affinität zu den bronchialen Muscarinrezeptoren und seiner langsamen Dissoziation von den bronchialen Muscarinrezeptoren zeichnet sich Tiotropiumbromid laut Kean und Keating (Kean und

Keating 2004) durch eine lange Wirkungsdauer aus, die eine Einmalgabe pro Tag und dadurch eine bessere Compliance ermöglicht. Tiotropiumbromid erwies sich in Zulassungsstudien gegenüber Placebo und Ipratropiumbromid deutlich überlegen. Es wurde festgestellt, dass die bronchodilatierende Wirkung sowie die Verbesserung der Dyspnoe ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung über ein Jahr erhalten blieben (Neue Arzneistoffe 2002). Eine erste große placebokontrollierte Langzeitstudie mit Tiotropiumbromid (UPLIFT) an 5.993 COPD-Patienten über vier Jahre zeigte eine Verbesserung der Lungenfunktion, der Lebensqualität und der Exazerbationen, der Abfall in FEV₁ wurde allerdings nicht verhindert (Tashkin et al. 2008). Eine Subanalyse der UPLIFT-Studie untermauerte die Wirksamkeit von Spiriva® auch für Patienten mit dem Stadium Gold II, FEV₁ \geq 60 % (Tashkin et al. 2012). Leider bescheinigten die befragten Patienten der vorliegenden Erhebung dem Bronchiolytikum Spiriva® mit 2,60 den höchsten Wert und damit die schlechteste Wirkungseinschätzung aller Medikamente dieser Untersuchung. Dazu muss man allerdings anmerken, dass ein Großteil der im Universitätsklinikum befragten Anwender Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom waren. Da sich ihr Zustand aufgrund der fortschreitenden Krebserkrankung kontinuierlich verschlechterte, fiel ihre Einschätzung der Wirksamkeit entsprechend negativ aus. Ein Großteil der COPD-Patienten bescheinigte Spiriva respimat® eine schneller einsetzende und verbesserte Wirksamkeit gegenüber den Spiriva®-Kapseln, welche über den HandiHaler® appliziert werden.

Eine Metaanalyse von 14.783 Patienten mit COPD ergab nach inhalativen Anticholinergika bei einer geringen Anzahl von Patienten (Anticholinergika: 135, Kontrolltherapie: 83) ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Herzinfarkte (Singh et al. 2008). Dabei ist die Nebenwirkungsrate in dieser Analyse, die nur 0,91 % der COPD-Patienten betrifft, als gering einzustufen. Auch wird in einem systematischen Übersichtsartikel von Rodrigo et al. (Rodrigo et al. 2009) kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Tiotropiumbromid gefunden. Auch Tashkin (Tashkin 2010) betont in einem Übersichtsartikel von 2010 die Wirksamkeit und Sicherheit von Spiriva® bei der Behandlung der COPD.

Als häufigste Nebenwirkung wird ein trockener Mund mit einer Auftretenshäufigkeit von 16 % (Neue Arzneistoffe 2002) bzw. 3,2 % (Fachinformation Pfizer) angegeben. Darüber hinaus werden dem Medikament Schwindel, Kopfschmerz, Geschmacksstörungen, verschwommenes Sehen, Vorhofflimmern, Pharyngitis, Heiserkeit, Husten, Laryngitis,

Stomatitis, Hautausschlag und vieles mehr zur Last gelegt. Ein Großteil der Nebenwirkungen lässt sich auf die anticholinergen Eigenschaften von Spiriva® zurückführen.

Die Verträglichkeit von Spiriva® wurde von den in Jena Befragten mit einem mittleren Wert, nämlich 2,3 bewertet. Kritikpunkte waren gehäuft Störungen des Respirationstrakts, dabei besonders Mundtrockenheit, Heiserkeit, Husten und Stimmveränderungen, Geschmacksstörungen, Stomatitis und Gingivitis.

Nachdem die beiden auffälligsten Medikamente dieser Untersuchung etwas ausführlicher dargestellt wurden, soll im Folgenden noch auf die weiteren 8 der 10 nebenwirkungsreichsten Medikamente sowie einige Auffälligkeiten dieser Erhebung eingegangen werden.

Auf eine sehr hohe UAE-Rate von 37,5 % kam in dieser Studie das Cytomegalievirustatikum Valcyte® mit 24 registrierten Verordnungen, das vorrangig in der HIV-Therapie eingesetzt wird. Bei dem Wirkstoff Valganciclovir handelt es sich um das 2002 eingeführte Prodrug des Virustatikums Ganciclovir. Valcyte® ist zugelassen zur Initial- und Erhaltungstherapie der Cytomegalievirus (CMV)-bedingten Renitis bei HIV-Infizierten oder immunsupprimierten Patienten. Bei den mit diesem Medikament therapierten Patienten dieser Studie handelte es sich ausschließlich um immunsupprimierte Patienten bei Zustand nach Nierentransplantation. Obwohl das Medikament gegen alle Herpesviren wirkt, soll es aufgrund seiner hohen Toxizität nur bei Augenlicht- und lebensbedrohenden CMV-Infektionen zur Anwendung kommen. Für einen Einsatz gegen andere Herpesviren hat es keine Zulassung. Die Therapien mit Valcyte® im Universitätsklinikum Jena erfolgten allerdings zur CMV-Prophylaxe, also off-label. Als schwerwiegende Nebenwirkungen werden als Folge der geringen Selektivität des Präparates und der dadurch verursachten Schädigung nicht infizierter, schnell proliferierender Gewebe Störungen der Blutbildung und Knochenmarkdepressionen genannt (Neue Arzneistoffe 2002, Karow und Lang-Roth 2010). Es kann zur Leukopenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö bei den Anwendern kommen. Da auf schwere Nebenwirkungen bereits in der Fachinformation ausdrücklich hingewiesen wird - wobei die Angaben der Hersteller bezüglich Nebenwirkungen bei anderen Präparaten eher beschönigend und verharmlosend sind - verwundert der in dieser Untersuchung gefundene hohe Prozentsatz von UAE nicht. Die in dieser Studie befragten Anwender von Valcyte® klagten am häufigsten über Anämien,

gefolgt von Leukopenien und Thrombopenien und erteilten Valcyte® die Note 3,28 für die Verträglichkeit. Dies ist die schlechteste Einschätzung von allen Medikamentenbeurteilungen dieser Erhebung.

Bei der Suche nach den neu zugelassenen Antidiabetika fanden sich mit Ausnahme von Onglyza® für die anderen sechs Präparate Anwender. Das mit 53 Verordnungen (62 %) in dieser Gruppe am häufigsten auftretende Medikament war Levemir® mit einer UAE-Rate von 28,3 %. Trotzdem erhielt es von den Anwendern in Jena mit der Note 1,91 die beste Bewertung in Bezug auf die Verträglichkeit aller untersuchten neuen Arzneimittel dieser Studie. Das lang-wirkende Insulinanalogon zur Anwendung als Basalinsulin zählte 2010 zu den 50 umsatzstärksten patentgeschützten Arzneimitteln in Deutschland (Schwabe 2011). Die Verordnungen von Levemir® haben auch 2011 um 14,1 % (gegenüber 2010) zugenommen, obwohl Insulinanaloge im Durchschnitt 23 - 45 % teurer als vergleichbare Humaninsulinpräparate sind (Freichel und Mengel 2012). Laut der Fachinformation von 2011 (<http://www.ema.europa.eu/>) ist die glykämische Einstellung mit Levemir® mit NPH-Insulin vergleichbar. Die Vorteile einer Therapie mit Insulin detemir werden im geringeren Risiko nächtlicher Hypoglykämien durch einen neuartigen Verzögerungsmechanismus und im Ausbleiben einer unerwünschten Gewichtszunahme gesehen (Neue Arzneistoffe 2004). In der Fachinformation wird der Gesamtanteil der behandelten Patienten, bei denen mit UAW zu rechnen ist, auf 12 % geschätzt. In der vorliegenden Untersuchung ist die UAE-Rate mehr als doppelt so hoch. Bei den beklagten Nebenwirkungen findet sich Übereinstimmung zwischen den Patientenangaben und den Angaben der Fachinformation. Als häufigste Nebenwirkungen neben der Hypoglykämie gelten Rötungen, Schwellungen sowie Juckreiz an der Injektionsstelle.

Der im Juli 2009 eingeführte GLP-1-Antagonist Victoza® mit 13 % der Verordnungen bei den Antidiabetika dieser Erhebung scheint erwähnenswert, da 10 von 11 Anwendern UAE beklagten (90,9 %). Bei Liraglutid handelt es sich um ein acyliertes Derivat des humanen GLP-1 mit einer 97%igen Strukturhomologie mit dem natürlichen Hormon (Freichel und Mengel 2012). Es ist zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zugelassen und soll einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt unabhängig von den Mahlzeiten injiziert werden. Bereits in der Fachinformation werden zahlreiche häufig auftretende Nebenwirkungen aufgeführt und die Arten der UAE stimmen mit denen von den Anwendern dieser Untersuchung angegebenen überein. Sie klagten über Übelkeit,

Appetitlosigkeit, Obstipation, Schlappeheit, Magen- und Kopfschmerzen und bewerteten die Wirksamkeit nur mit der Note 2,36. Da der Einsatz von Victoza® - abgesehen von der hohen Rate an UAE - auch erheblich teurer als die Behandlung mit Insulin ist (z. B. Victoza® 3,23 €/Tag versus Protaphane® 1,23 €/Tag, 2011) und keine wesentlichen Vorteile von Liraglutid gegenüber Insulin angegeben werden, sollte man die Verordnung überdenken. Ganz anders verhielt es sich mit dem kurzwirkenden Insulin-Analogon Apidra®. Es fiel bei dieser Studie auf, da von den sieben mit diesem Antidiabetikum behandelten Patienten (8 % der Gesamtverordnung), keiner eine Nebenwirkung bemerkte. Insulinglulisin ist für die Diabetes mellitus-Therapie von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern zugelassen. In der Fachinformation wird als sehr häufige Nebenwirkung die Hypoglykämie angeführt, gefolgt von häufigen Reaktionen an der Injektionsstelle, gelegentlich auftretenden systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen und selten festgestellter Lipodystrophie. Bei den Patienten dieser Erhebung traten diese UAE erfreulicher Weise nicht auf.

Hingegen kam es bei den Anwendern der Antihypertensiva Olmetec® und Razilez® zu zahlreichen UAE. Olmetec® befindet sich seit Oktober 2002 auf dem deutschen Markt und wird zur Behandlung der essenziellen Hypertonie eingesetzt. Von den im Universitätsklinikum Jena befragten Patienten wurden 34, das entspricht 39 % der Verordnungen innerhalb der Medikamentengruppe, mit Olmetec® therapiert. Die Blutdruck senkende Wirkung von Olmesartan soll innerhalb von zwei Wochen eintreten, nach acht Wochen soll die maximale Wirksamkeit erreicht werden. Im Vergleich mit anderen Sartanen zeigte sich die bessere Wirkung von Olmetec®. So verglich man in einer randomisierten doppelblinden Studie den Effekt von 20 mg Olmesartan mit denen von 50 mg Losartan bzw. 80 mg Valsartan und 150 mg Irbesartan bei 588 Patienten mit Hypertonie (Neue Arzneistoffe 2002). Nach acht Wochen der Einnahme zeigte sich eine deutlich bessere Wirkung von Olmesartan, verglichen mit den anderen in den Vergleichsgruppen eingesetzten Sartanen. In dieser Untersuchung erzielte Olmetec® mit der Note 1,79 die beste Bewertung der Wirksamkeit aller Medikamente. Als mögliche Nebenwirkungen finden sich in der Fachinformation des Herstellers unter anderen Schwindel, Husten, Übelkeit, Schwächezustände, Ermüdung und Unwohlsein. Dies deckt sich mit den Erfahrungen der Patienten dieser Untersuchung. Die hohe UAE-Rate von 26,5 % überrascht aber. Allgemein gelten die Sartane als nebenwirkungsärmer als ACE-Hemmer, was wohl auch die Tatsache erklärt, dass ihre Verordnung ständig zunimmt, obwohl sie teurer (Olmesartan 0,86 €/DDD,

2011) als ACE-Hemmer (z. B. Ramipril 0,05 €/DDD, 2011) sind. So stiegen die Verordnungen von Olmetec® von 27,4 Millionen DDD im Jahr 2006 auf 49,8 Millionen DDD 2011 (Anlauf 2008, Anlauf 2012). Der Nachweis für die gute Verträglichkeit konnte mit der vorliegenden Erhebung nicht erbracht werden. Von einer möglichen Gefährdung von Patienten, hervorgerufen durch eine eventuell zu intensive blutdrucksenkende Therapie mit Olmesartan, berichtet die ROADMAP-Studie (Haller et al. 2011). In dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten Studie an 4.447 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden 2.232 Patienten, zusätzlich zu anderen Antihypertensiva, mit 40 mg Olmesartan für einen Zeitraum von durchschnittlich 3,2 Jahre behandelt. Dies geschah mit der Intention, ihre Blutdruckwerte unter 130/80 mm Hg einzustellen, um einer möglichen Nierenschädigung, die durch eine Hypertonie begünstigt wird, vorzubeugen. Allerdings kam es in der Olmesartan-Gruppe gehäuft (15 Patienten/0,7 %) zum Auftreten fataler kardiovaskulärer Ereignisse, während es in der Placebo-Gruppe nur drei Patienten (0,1 %) betraf. Bei Patienten mit bereits bestehenden koronaren Herzkrankheiten ergab sich in der Olmesartan-Gruppe mit 11 von 564 Patienten (2,0 %) eine höhere Rate von Todesfällen als in der Placebo-Gruppe mit einem Patienten von 560 (0,2 %). Diese neueren Studienergebnisse gilt es bei der Verordnung von Olmetec® zu beachten.

Rasilez® kam im September 2007 als erster peroral bioverfügbarer Renin-Inhibitor in Deutschland auf den Markt. Aliskiren wird sowohl als Monotherapeutikum als auch in Kombination mit anderen Antihypertonika zur Behandlung der essenziellen Hypertonie eingesetzt. Die Wirkung wird als mit denen der ACE-Hemmer und Sartanen vergleichbar und stärker als bei Gabe von Hydrochlorothiazid (HTC) eingeschätzt (Neue Arzneistoffe 2007). Die überwiegende Anzahl der Anwender dieser Erhebung waren Patienten der nephrologischen Station des Universitätsklinikums Jena, bei denen die Blutdruckoptimierung im Vordergrund stand. Die Verträglichkeit von Rasilez® wurde anfangs als sehr gut bewertet. Es wurde bis zu einer Dosierung von 300 mg von einer mit Placeboniveau vergleichbaren Nebenwirkungsinzidenz berichtet (Neue Arzneistoffe 2007). Als häufigste Nebenwirkung gilt die Diarrhö bei 2,3 % der Behandelten, gefolgt von Husten oder peripheren Ödemen bei 0,9 % der Anwender. Auch Schwindel oder Müdigkeit werden als mögliche Nebenwirkungen genannt. In der vorliegenden Untersuchung kam Rasilez® auf eine UAE-Rate von 23,4 %, wobei sich die Nebenwirkungen mit denen in der Fachinformation angeführten decken. Obwohl dieses Medikament mit neuem Wirkprinzip relativ teuer ist (0,73 €/DDD, 2011) und

keine Vorteile für die antihypertensive Therapie erkennbar sind, wird es häufig verordnet. Im Jahr 2011 z. B. mit einem deutlichen Zuwachs von 26,7 % gegenüber dem Vorjahr auf 73,9 Millionen DDD (Anlauf 2012). Zwischenergebnisse der inzwischen abgebrochenen ALTITUDE-Studie legen allerdings den Verdacht nahe, dass Aliskiren das Risiko für Herz-Kreislaufprobleme sowie Nierenerkrankungen steigern könnte. Die vierjährige, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte ALTITUDE-Studie wurde mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes durchgeführt. Es ging um die Frage, ob die Therapie mit Aliskiren für diese Patientengruppe einen Benefit erbringt. Da dies nicht der Fall zu sein scheint und die Daten der Studie auf ein erhöhtes Risiko der Therapie mit Aliskiren in Kombination mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) auf die Gefahr von Hypotonie, Synkope, Schlaganfall, Hyperkaliämie sowie Veränderungen der Nierenfunktion, einschließlich akutem Nierenversagen hinweisen, gilt Rasilez® inzwischen in der genannten Kombination als kontraindiziert bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörungen. Auch allen anderen Anwendern von aliskirenhaltigen Arzneimitteln wird die gleichzeitige Einnahme von ACE-Hemmern oder ARB nicht empfohlen (BfArM 2012: http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2012/rhb-aliskiren2.html;jsessionid=92CDBBE64D492EBACA65B99B0381CB40.1_cid322). Ob der erste Vertreter der oralen Renininhibitoren also wirklich so nebenwirkungsarm ist, wie bisher angenommen, ist fraglich.

Auch der sich seit November 2002 auf dem deutschen Markt befindliche Lipidsenker Ezetrol® zählt mit einer ermittelten UAE-Rate von 24,6 % zu den 10 nebenwirkungsstärksten Arzneimitteln dieser Erhebung. Durch zwei multizentrische, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studien wurde die Wirksamkeit von 10 mg Ezetimib täglich an 1.719 Patienten mit primärer Hypercholesterolämie nachgewiesen (Neue Arzneistoffe 2002). Es wird berichtet, dass Ezetimib eine Senkung der Plasmakonzentration von LDL-Cholesterol um 17,4 % vom Ausgangswert erbrachte. Da sich eine Monotherapie allerdings oftmals als nicht ausreichend erweist, wird die Kombination mit einem CSE-Hemmer angeraten. Die Effizienz der Kombination bestätigten Zulassungsstudien. Beim Blick auf mögliche Nebenwirkungen wartet bereits die Fachinformation mit einer erheblichen Anzahl möglicher Beeinträchtigungen auf. Als vorrangige Nebenwirkungen werden gastrointestinale Beschwerden wie z. B. Durchfall und Magenschmerzen angeführt. In einigen Fällen wurde ein Anstieg der Transaminasewerte verzeichnet. Auch die Probanden dieser Untersuchung

beklagten eine Vielzahl von UAE, die in den Arten mit den in der Fachinformation genannten identisch sind. Am häufigsten genannt wurden Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Übelkeit und Erbrechen.

Allerdings bekam ein Großteil der Patienten nicht nur Ezetimib, sondern erhielt das seit 2004 in Deutschland verfügbare Kombinationspräparat aus Ezetimib und Simvastatin mit dem Handelsnamen Inegy®. Nur 8 der in Jena befragten Patienten erhielten Ezetrol®, während 49 mit Inegy® therapiert wurden. Die Probanden, die mit dem Wirkstoff Ezetimib therapiert wurden, schätzten die Wirksamkeit als gut ein (Note: 2,1). Leider kamen jüngere Studien mit dieser Wirkstoffkombination zu enttäuschenden Ergebnissen. So konnte z. B. in der ENHANCE-Studie kein Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Simvastatin im Hinblick auf die Intimamediadicke der Carotis bei 720 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie verzeichnet werden, obwohl das LDL-Cholesterin gesenkt wurde (Kastelein et al. 2008). Die SEAS-Studie erbrachte für Patienten mit Aortenstenose ebenfalls keine signifikanten Verbesserungen durch den Einsatz des Kombipräparates (Rossebø et al. 2008). Berneis und Kollegen (Berneis et al. 2010) vermuten, dass die atheroprotektiven Effekte von Simvastatin durch die infolge der Kombination mit Ezetimib initiierte Zunahme einer proatherogenen Lipidfraktion (small dense LDL-Cholesterin) wieder aufgehoben werden. In der SHARP-Studie (Baigent et al. 2011) senkte die Kombination aus Ezetimib und Simvastatin die Häufigkeit atherosklerotischer Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz, allerdings merkten Stevens und Jardine (Stevens und Jardine 2011) dazu an, dass mit den Monopräparaten von Atorvastatin, Rosuvastatin und Pravastatin bereits eine ähnliche Wirkung erreicht wurde. Die vorläufige Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2011) kommt zu dem Ergebnis, dass weder Nutzen noch Schaden einer Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib als Monopräparat oder in Kombination mit Simvastatin belegt sind. Trotz dieser bekannten Tatsachen verursachte die Verordnung von Inegy® 2011 (77,6 Millionen DDD) Nettokosten von 146,7 Millionen € (Schwabe 2012, Klose und Schwabe 2012). Dies lässt effizient arbeitende Vermarktungsstrategien vermuten.

Seit 2005 ist das Calcimimetikum Cinacalcet (Mimpara®) als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus infolge einer chronischen Niereninsuffizienz sowie zur Therapie der Hypercalcämie bei Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinomen zugelassen (Schwabe und Ziegler 2012). Trotz des hohen

Preises von 14,99 €/DDD (2011) hat die Verordnung zugenommen und betrug im Jahr 2011 2,8 Millionen DDD. Allerdings kommt die Behandlung mit Mimpara® aufgrund der hohen Kosten nur bei Versagen der Standardtherapie mit Phosphatbindern in Betracht. Die Wirksamkeit des Präparates wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen. So senkte Cinacalcet den Parathormonspiegel von Hämodialysepatienten, die an einer 26-wöchigen Studie teilnahmen, um 43 % (Block et al. 2004). Bei Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom kam es in einer kleinen offenen Studie zur Senkung des erhöhten Calciumserumspiegels in 71 % der Fälle durch die Gabe von Cinacalcet (Silverberg et al. 2004). Als häufige Nebenwirkungen werden Übelkeit bei 32 % der Behandelten und Erbrechen bei 30 % der Patienten angegeben. Da sie in den meisten Fällen als nur mäßig stark eingeschätzt wurden, führten sie bei weniger als 5 % der Patienten zum Therapieabbruch. Als weitere Nebenwirkung werden Hypocalcämien mit einer Inzidenz von 5 % der Behandelten angeführt (Neue Arzneistoffe 2004). In der vorliegenden Analyse kommt Mimpara® auf eine Nebenwirkungsrate von 22,2 %. Der Wert liegt damit ausnahmsweise einmal unterhalb der Angaben aus der Literatur. Beklagt wurden von den Patienten des Universitätsklinikums Jena ebenfalls Übelkeit und Erbrechen sowie das Auftreten eines Wärmegefühls kurz nach der Einnahme.

Das vorletzte Medikament in der Abfolge der zehn nebenwirkungsstärksten Mittel dieser Untersuchung ist das Diuretikum Inspra®. Der Aldosteronantagonist steht seit Oktober 2004 auf dem deutschen Markt zur Verfügung. Eplerenon erhielt die Zulassung als Kombinationspartner zu einer Standardtherapie mit Betablockern zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei stabilen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt (Neue Arzneistoffe 2004). In der EPHESUS-Studie (Pitt et al. 2003) wurde der Nachweis erbracht, dass die Gabe von Eplerenon zusätzlich zur Therapie mit ACE-Hemmern und Betablockern die Lebensqualität und die Lebenserwartung von Infarktpatienten mit Herzinsuffizienz erheblich verbesserte. Auch eine neuere internationale Studie (EMPHASIS) untermauerte die Wirksamkeit von Inspra® bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und milder Symptomatik. Nach 21 Monaten konnte die Studie abgebrochen werden, da das Risiko eines kardiovaskulären Todes bzw. einer kardiovaskulären Krankenhauseinweisung signifikant bei 50 mg Eplerenon pro Tag sank (Zannad et al. 2011). Im Jahr 2011 wurden 7,4 Millionen DDD und damit 18,5 % mehr Inspra® als im Jahr zuvor verordnet, wobei eine DDD

mit Kosten von 4,67 € veranschlagt wurde (Oswald und Mühlbauer 2012). Als aufgetretene Nebenwirkungen wurden Hyperkaliämien, Hypotonie, Diarrhö und Nausea vermerkt. In dieser Erhebung kam Inspra® auf eine Nebenwirkungsrate von 18,2 %. Die befragten Patienten des Universitätsklinikums Jena klagten über Hyperkaliämien, Husten, Juckreiz und Krämpfe.

Mit einer Nebenwirkungsrate von 12,5 % in dieser alle Schweregrade berücksichtigenden Analyse nimmt Efient® den 10. Platz im Ranking der nebenwirkungsstärksten neuen Arzneimittel ein. Der Trombozytenaggregationshemmer ist seit April 2009 auf dem deutschen Markt erhältlich. Prasugrel erhielt die Zulassung zur Therapie des akuten Koronarsyndromes mit anschließender perkutaner Koronarintervention (PCI). In Kombination mit ASS kommt es zur Vorbeugung atherothrombotischer Ereignisse zur Anwendung. Wie durch die zulassungsrelevante Studie TRITON-TIMI 38 (Wiviott et al. 2007) belegt, wirkt Efient® schneller und stärker als Clopidogrel, weist aber auch als UAE mehr schwere Blutungen auf. Zudem wird darauf hingewiesen, dass die Studienlage noch nicht ausreichend ist, um Clopidogrel als Mittel der Wahl abzulösen (Hein 2011). Probanden dieser Erhebung beklagten Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und die Neigung zu Hämatomen.

An den vorstehend aufgezeigten unterschiedlichen bzw. veränderlichen Einschätzungen der Häufigkeit, der Schwere und der Art von UAE neu zugelassener Medikamente - angefangen bei den zulassungsrelevanten Studien über die Erfahrungen der befragten Patienten des Universitätsklinikums Jena bis zu jüngeren Studienergebnissen - wird die Notwendigkeit eines kontinuierlichen und umfassenden Einsatzes verschiedener Methoden der Pharmakovigilanz zur Verbesserung der Anwendersicherheit deutlich.

11 Schlussfolgerung

5 bis 10 % aller Krankenhauspatienten erleiden schwere UAE und in der westlichen Welt zählen UAE zu den häufigsten Todesursachen (Mühlberger et al. 1997, Lazarou et al. 1998, Einarson 1993, Pirmohamed et al. 2004, Kongkaew et al. 2008, Davies et al. 2009).

Der sichere Gebrauch von Arzneimitteln hängt von der differenzierten Kenntnis möglicher Nebenwirkungen ab. Dieses Wissen gibt Perspektiven für die schwierige Balance zwischen dem erstrebten Therapieerfolg durch die Anwendung einer Pharmakotherapie und der Nicht-Schädigung des Patienten durch selbige.

Auch die Anwendung von neu auf den Markt gekommener und somit unter Beachtung strengerer Prüfkriterien entwickelter Medikamente ist mit dem Risiko des Auftretens von UAE behaftet. Um sie eruieren zu können, sollten effiziente Methoden angewandt werden, um sie zu erfassen und zu bewerten. Das kann - wie in dieser Arbeit - durch das intensivierte Screening geschehen. Diese Methode der Pharmakovigilanz zur UAE-Erfassung schien geeignet, da es darum ging, möglichst alle Nebenwirkungen zu eruieren, die von ausgewählten, 2002 bis 2009 neu auf den Markt gekommenen, Medikamenten ausgingen. Die Methode der Intensiverfassung ermöglicht, UAE mit einem breiten Spektrum zu erfassen, auch solche, die nur auf Grund von Symptomen auffallen, jedoch keine Laborwertveränderung zeigen.

Indem die für die Therapietreue so wichtigen beklagten Allgemeinbeschwerden wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Magen-Darm-Störungen in dieser Arbeit Berücksichtigung fanden und ihnen die notwendige Bedeutung beigemessen wurde, hätte sich die Möglichkeit ergeben, eine Umstellung des Patienten auf ein besser akzeptiertes Medikament zu veranlassen und somit einer Unterversorgung der Patienten durch eigenmächtigen Therapieabbruch vorzubeugen. Dies war allerdings nicht vorgesehen. Aus den vorliegenden Ergebnissen dieser Studie kann geschlussfolgert werden, dass neu auf dem Markt befindliche Arzneimittel weder besonders nebenwirkungsarm noch mit einem besonders hohen Risiko für das Auftreten von UAE behaftet sind.

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die von ihrem Gebrauch ausgehenden potenziellen Gefahren auch künftig durch verschiedene Methoden der Pharmakovigilanz zu erfassen, zu bewerten und zu dokumentieren, um eine verbesserte Anwendersicherheit zu erreichen.

Pabel (Pabel 1999) betrachtet die Pharmakovigilanz, also die dauerhafte Überwachung auf dem Markt befindlicher Arzneimittel, als genauso wichtig für die Arzneimittelsicherheit wie das Zulassungsverfahren, da in den Zulassungsstudien seltene UAE nur eingeschränkt erkannt werden können.

Als positives Signal der Bemühungen um die Intensivierung der Spontanerfassung ist die Einbeziehung der Patienten zu bewerten. Seit Oktober 2012 läuft die Testphase des vom BfArM und PEI entwickelten Internetportals. Unter <https://verbraucher-uaw.pei.de> finden Verbraucher ein Meldeformular, um ihre Erfahrungen hinsichtlich vermuteter Nebenwirkungen ihrer Arzneimittel mitzuteilen. Mit dieser Maßnahme verbindet sich die Hoffnung, durch die Gewinnung einer größeren Anzahl aussagekräftiger Daten, bislang unerkannte UAE eruieren zu können und somit die Pharmakovigilanz weiter zu verbessern, um dadurch einen noch besseren Schutz der Patienten zu gewährleisten. Für dieses Ziel lohnt sich jeder Einsatz, auch der Aufwand dieser Erfassung.

12 Literatur- und Quellenverzeichnis

Anlauf M. 2008. ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorantagonisten. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2007. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 205-232.
Anlauf M. 2012. Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2012. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 225-262.
Arzneimittelgesetz (AMG) der Bundesrepublik Deutschland: Fassung vom 30.06.1967.
Arzneimittelgesetz (AMG) der Bundesrepublik Deutschland: Fassung vom 20.12.1996, 6.Novelle.
Arzneimittelgesetz (AMG) der Bundesrepublik Deutschland: Fassung vom 26.10.2012, 16.Novelle.
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). 2005. Arzneiverordnung in der Praxis. AVP Sonderheft Pharmakovigilanz. 1. Aufl. ISSN: 0939-2017.
Azaz-Livshits T, Levy M, Sadan B, Shalit M, Geisslinger G, Brune K. 1998. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: pilot study. Br J Clin Pharmacol, 45(3):309-314.
Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhaugen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. 2011. On behalf of the SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 337:2181-2192.
Bates DW, Leape LL und Petrycki S. 1993. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. J Gen Intern Med, 8:289-294.
Beard K. 1992. Adverse drug reactions as a cause of hospital admission in the aged. Drugs Aging, 2: 356-367.
Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. 1985. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Therapie, 40:111-118.
Bégaud B, Martin K, Haramburo F, Moore N. 2002. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. JAMA, 288: 1588.
Benichou, Hrsg. 1997. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen identifizieren und behandeln. München -Wien - Baltimore: Urban und Schwarzenberg.
Bergmann E, Kamtsiuris P. 1999. Inanspruchnahme medizinischer Leistungen. Gesundheitswesen, 61, Sonderheft 2, 138-144.
Berneis K, Rizzo M, Berthold HK, Spinass GA, Krone W, Gouni-Berthold I. 2010. Ezetimibe alone or in combination with simvastatin increases small dense low-density lipoproteins in healthy men: a randomized trial. Eur Heart J 31:1633-1639.
Berthold H, Schott G, Müller-Oerlinghausen B, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. 2005. Pharmakovigilanz. AVP Sonderheft, 1. Aufl.
BfArM. 2011. Eingänge zu UAW-Berichten, Sachstand BfArM 69. Routinesitzung, Bonn, 22. Nov. 2011.
Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCary LC, Zani VJ, Olson KA, Drueke TB, Goodman WG. 2004. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 350:1516-1525.
Böger RH, Schmidt G. 2012. Antirheumatika und Antiphlogistika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2012. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 447-467.
Bombardier et al. 2000. VIGOR-Studie, Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research. New Engl J Med, 343:1520.

Borchelt M. 1995. Potenzielle Neben- u. Wechselwirkungen der Multimedikation im Alter: Methodik und Ergebnisse der Berliner Altersstudie. <i>Gerontol Geriat</i> , 28:420-428.
Bowman L, Carlstedt BC, Black CD. 1994. Incidence of adverse drug reactions in adult medical inpatients. <i>Can J Hosp Pharm</i> , 47:209-216.
Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. 2009. The Frequency of Adverse Drug Reaction Related Admissions <i>BMC Clin Pharmacol</i> http://www.medscape.com/viewarticle/705356_print
Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, Weinblatt ME, Van Der Heijde D, Erdmann E, Lain L. 2006. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. <i>Lancet</i> , 368:1771-1781.
Caro JJ. 1999. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. <i>CMAJ</i> : 41-46.
Chan M, Nicklason F, Vial JH. 2001. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. <i>Intern Med J</i> , 31:199-205.
Classen DC, Burke JP, Pestotnik SL, et al. 1991 b. Surveillance for quality assessment: IV. surveillance using a hospital information system. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> , 12:239-244.
Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. 1991 a. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. <i>JAMA</i> , 266(20):2847-2851.
Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. 1997. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. <i>JAMA</i> 277:301-306.
CLASS-Studie. 2000. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study, Silverstein et al., <i>JAMA</i> , 284, 1247.
Coca V, Nink K, Schröder H. 2011 Ökonomische Aspekte des deutschen Arzneimittelmarktes 2010. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. <i>Arzneiverordnungs-Report 2011</i> . Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 167-222.
Coca V, Nink K, Zawinell A. 2008. Arzneimittelversorgung im Alter. In: Heiß. Hrsg. <i>Altersmedizin aktuell</i> . 8. Ergänzungslieferung. Landsberg/Lerch: Ecomed Medizin.
Coca V, Schröder H. 2012. Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. <i>Arzneiverordnungs-Report 2012</i> . Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 965-979.
CPMP/ICH/1995 a. Committee for Proprietary Medicinal Products/International Conference on Harmonisation/291/95.
CPMP/ICH/1995 b. Committee for Proprietary Medicinal Products/International Conference on Harmonisation/379/95.
Currie CI, Mac Donald TM. 2000. Use of routine healthcare data in safe and cost-effective drug use. <i>Drug Saf</i> 22:97-102.
Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. 2009. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. <i>PLoS ONE</i> , 4:e 4439.
Day R. 2002. Another selective COX-2 inhibitor: more questions than answers? <i>J Rheumatol</i> , 29: 1581-1582.
De Abajo FJ. 2004. Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. <i>WHO Drug Information</i> , 18:203-206.
Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT, Hahn EG, Levy M, Brune K, Geisslinger G. 2000. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. <i>Drug Saf</i> , 22:161-168.
Edwards IR, Aronson JK. 2000. Adverse drug reaction: definition, diagnosis and management. <i>Lancet</i> , 356:1255-1259.

Egerland A. 2011. Analyse unerwünschter Arzneimittelereignisse neu zugelassener Medikamente der Jahre 1997 bis 2001 [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität
Einarson TR. 1993. Drug related hospital admissions. <i>Ann Pharmacother</i> , 27:832-840.
Eudra/C/88/019. European Union Drug Regulatory Authorities.
European Medicines Agency. 2005. Public Statement. European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors. Publiziert am 17. Februar 2005 unter: www.emea.eu.int/htms/hotpress/d6275705.htm
Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U, Stocker DN, Braunschweig S, Kullak-Ublick GA, Galeazzi RL, Follath F, Gasser T, Meier PJ. 2000. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. <i>Br J Clin Pharmacol</i> , 49 (2):158-167.
FDA Alert for Healthcare Professionals. 2005. Valdecobix (marketed as Bextra). Publiziert am 7. April 2005 unter: www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01171.html
FDA-Statement. 2004. FDA-Statement on Naproxen. Publiziert am 20. Dezember 2004 unter: www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/new01148.html
Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK, Sorensen R, Rasmussen JN, Andersen SI, Abildstrom SZ, Traerup J, Poulsen HE, Rasmussen S, Kober L, Torp-Pedersen C. 2009. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: A nationwide cohort study. <i>Clin Pharmacol Ther</i> , 85:190-197.
Freichel M, Mengel K. 2012. Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. <i>Arzneiverordnungs-Report 2012</i> . Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 351-378.
Fricke U, Schwabe U. 2012. Neue Arzneimittel 2011. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. <i>Arzneiverordnungs-Report 2012</i> . Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 43-50.
Grandt D, Friebe H, Müller-Oerlinghausen B. 2005. <i>Arzneitherapie(un)sicherheit. Notwendige Schritte zur Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie</i> . Dtsch Arztl 2005, 102:A 509-515.
Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. 2000. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. <i>J Clin Pharm Ther</i> , 25:355-361.
Gundert-Remy U. 1999. Pharmakologische Grundlagen von UAWs. In: Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter KH Hrsg. <i>Handbuch unerwünschter Arzneimittelwirkungen</i> . Erste Aufl. München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 620-626.
Gurwitz JH, Avorn J. 1991. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. <i>Ann Intern Med</i> , 114 (11): 956-966.
Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Broesen K, Haghfelt T, Harvald B, Beck-Nielsen J, Worm J, Jensen KB, Davidsen O, Frandsen NE, Hagen C, Andersen M, Frolund F, Kromann-Andersen H, Schou J. 1992. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. <i>Br J Clin Pharmacol</i> , 33: 61-68.
Hallas J, Harvald B, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Schou J, Kromann-Andersen H, Frolund F. 1993. Drug related hospital admissions. Results from an intervention program. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> , 45:199-203.
Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC and Viberti G for the ROADMAP Trial Investigators 2011, <i>N Engl. J. Med.</i> 2011; 364:907-917.
Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. 1992. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. <i>Am J Hosp Pharm</i> , 49:2229-2232.
Häussler B, Höer A, Hempel E, Klein S. 2009. <i>Arzneimittel-Atlas 2009</i> . München: Urban und Vogel GmbH.

Hein L. 2011. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2011. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 421-439.
Heiner B. 2002. Arzneimittel: Risiken nach der Zulassung. DÄBl 40: 2594.
Hess R. 2010. Die Frühbewertung des Nutzens neu zugelassener Arzneimittel. Gesundheit und Gesellschaft Wissenschaft (GGW), 1, 11. Jg., 8-14.
Högger P, Strehl E, Hrsg. 2007. Repetitorium Klinische Pharmazie. Arbeitsbuch für Prüfung und Praxis. Eschborn: Govi Verlag.
Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. 2010. Potentially inappropriate medication in the elderly - PRISCUS list. Dtsch Ärztebl Int, 107:543-551.
Hurwitz N, Wade OL. 1969. Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. BMJ, 1:531-539.
Hurwitz N. 1969. Admissions to hospital due to drugs. BMJ 1:539-540.
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2011. Ezetimib bei Hypercholesterinämie - Abschlussbericht A 10-02. www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf
Jones JK. 1995. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs. Brit Med J, 311:293 ff.
Karow T, Lang-Roth R. 2010. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. 18. Aufl. Köln: © 2010 by Thomas Karow.
Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E. 2008. ENHANCE Investigators: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med, 358:1431-1443.
Keam SJ, Keating GM. 2004. Tiotropiumbromid - a review of its use as maintenance therapy in patients with COPD. Treat Respir Med, 3:247-268.
Klose G, Schwabe U. 2012 Lipidsenkende Mittel. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2012. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 697-711.
Köhler GI, Bode-Boger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Boger RH. 2000. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. Int J Clin Pharmacol Ther, 38 (11):504-513.
Kohn Lt, et al. 2000. To err is human: building a safer health system. Washington: National Academy Press.
Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. 2008. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. Ann Pharmacother, 42:1017-1025.
Lagnaoui R, Moore N, Fach J et al. 2000. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. Eur J Clin Pharmacol, 55:181-186.
Lau HS, Florax C, Porsius AJ, et al. 2000. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. Br J Clin Pharmacol, 49:597-603.
Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. 1998. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA, 279 (15):1200-1217.
Legato M. 2002. Evas Rippe: Die Entdeckung der weiblichen Medizin. Verlag Kiepenheuer und Witsch.
Lehmacher W. 2012. Prävalenz der Hypertonie. http://imsieweb.uni-koeln.de/lehre/kompetenzfelder/hypertonie/10-hypertonie.pdf

Lemmer B. 2012. Bronchospasmolytika und Antiasthmatica. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2012. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 497-514.
Lepori V, Perre A, Marone C. 1999. Unerwünschte internmedizinische Arzneimittelwirkungen bei Spitaleintritt. Schweiz Med Wochenschr, 129:915-922.
Levy M, Kewitz H, Altwein W, Hillebrand J, Eliakim M. 1980. Hospital admissions due to adverse drug reactions: a comparative study from Jerusalem and Berlin. Eur J Clin Pharmacol, 17:25-31.
Mallet L, Spinewine A, Huang A. 2007. Prescribing in Elderly People 2. The challenge of managing drug interactions in elderly people. Lancet, 370:185-191.
Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, et al. 1997. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. BMJ, 315:1057-1059.
Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in't Veld AJ, van der Cammen TJ. 2000. Contribution of adverse drug reactions to hospital admissions of older patients. Age and Ageing, 29:35-39.
Marentette MA, Gerth WC, Billings DK, Zaruke KB. 2002. Antihypertensive therapy persistence and drug class. Can J Card, 18:649-656.
Martin RM, et al. 1998. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed (back triangle) drugs in general practice: observational study. BMJ, 317:119-130.
McKenney JM and Harrison WL. 1976. Drug-related hospital admissions. Am J Hosp Pharm, 33:792-795.
Meier-Abt PJ, Meier C. 1993. Interaktionen von Medikamenten als Ursache von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Therapeutische Umschau, 50:42.
Meyer R. 2005. Pfizer nimmt Bextra vom Markt. Dtsch Ärztebl, 102:A 1023.
Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SDH. 2008. Prescribing for older people. Brit Med J, 336:606-609.
Mjorndal T, Boman MD, Hagg S, Backstrom M, Wiholm BE, Wahlin A, Dahlquist R. 2002. Adverse drug reactions as a cause for admission to a department of internal medicine. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 11:65-72.
Moore N, Lecoindre D, Noblet C, Mabilie M. 1998. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol, 45:301-308.
Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. 2007. Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. Arch Intern Med, 167:1752-1759.
Mühlberg W, Platt D, Mutschler E. 1999. Neben- und Wechselwirkungen von Pharmaka im Alter. In: Platt D, Mutschler E, Hrsg. Pharmakotherapie im Alter. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 21-31.
Mühlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. 1997. Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit considerations part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 6:571-577.
Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter KH, Hrsg. 1999. Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Erste Aufl. München, Jena: Urban und Fischer.
Naranjo S, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. 1981. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther, 30:239-245.
Neue Arzneistoffe 2002. Ein Supplement zur Pharmazeutischen Zeitung 7/03.
Neue Arzneistoffe 2003. Ein Supplement zur Pharmazeutischen Zeitung 7/04.
Neue Arzneistoffe 2004. Ein Supplement zur Pharmazeutischen Zeitung 9/05.
Neue Arzneistoffe 2005. Ein Supplement zur Pharmazeutischen Zeitung 5/06.
Neue Arzneistoffe 2006. Ein Supplement zur Pharmazeutischen Zeitung 6/07.
Neue Arzneistoffe 2007. Ein Supplement zur Pharmazeutischen Zeitung 6/08.
Neue Arzneistoffe 2008. Ein Supplement zur Pharmazeutischen Zeitung 6/09.
Neue Arzneistoffe 2009. 2010 Govi-Verlag. Http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=32139

Nicholls JJ. 1977. The Practolol syndrome - a retrospective analysis. In: Post-marketing Surveillance of Adverse reactions to New Medicines. Meyer S (ed). Baltimore: Medico-pharmaceutical Forum, Publication No.7.
Nink K, Schröder H. 2006. Arzneimittelverordnung nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2005. Berlin: Springer Verlag, 980-992.
Nordic Council on Medicines. 1985. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2010a und 2010b.
Novartis Pharma 2012. Wichtige Informationen zu neuen Gegenanzeigen und Warnhinweisen bei der Anwendung Aliskiren-haltiger Arzneimittel in Kombination mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms ACE-Hemmern) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) vom 27.02.2012. www.novartis.de
Oßwald H, Mühlbauer B. 2012. Diuretika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2012. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 597-611.
Pabel HJ, Beckmann J, Munter K-H, Dinnendahl V, Temme D, Sickmüller B. 1999. Abwehr von Arzneimittelrisiken. In: Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter K-H, Hrsg. Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Erste Aufl. München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 549-599.
Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. 2005. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. <i>Drugs Aging</i> , 22:767-777.
Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. 2007. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. <i>BMC Clin Pharmacol</i> , 7:9.
Peskar BA. 2005. Coxibe, eine Übersicht. <i>Im Blickpunkt</i> , 14. Jhg., Nr. 1/ April 2005.
Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. 2004. Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital: a prospective analysis of 18.820 patients. <i>BMJ</i> , 329:15-19.
Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittmann R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. 2003. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. <i>N Engl J Med</i> 348:1309-1321.
Pittrow D, Kirch W, Bramlage P, Lehnert H, Höfler M, Unger T, Sharma A, Wittchen HU. 2004. Patterns of antihypertensive drug utilization in primary care. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> , 60:135-142.
Platt D, Mühlberg W. 1999. Bedeutung der Pharmakokinetik für die medikamentöse Behandlung multimorbider Alterspatienten. In: Platt D, Mutschler E, Hrsg. Pharmakotherapie im Alter. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 3-20.
Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. 2000. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. <i>BMJ</i> 7241:1036.
Rademaker M. 2001. Do woman have more adverse drug reactions? <i>Am J Clin Dermatol</i> , 2 (6):349-351.
Rawlins MD, Thompson JW. 1991. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, Hrsg. Textbook of adverse drug reactions. Vierte Aufl. Oxford: Oxford medical Publication, 18-45.
Rawlins MD, Thompson JW. 1977. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, Hrsg. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 10-31.
Rawlins MD. 1981. Clinical pharmacology: Adverse reactions to drugs. <i>Br Med J</i> , 282:974-976.
Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza Moral V, Schiavi EA. 2009. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. <i>Respir Med</i> , 103:1421-1429.

Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerdts E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. 2008. SEAS Investigators. N Engl J Med 359:1343-1356.
Rote Liste Hrsg. 2012. Produktübersicht 2012. Arzneimittelinformationen für Deutschland. Frankfurt/Main: Rote Liste Service GmbH.
Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. 1998. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. Med J Aust, 168:405-408.
Scheuerlein A. 2012. IT-gestütztes Screening von Laborwerten in der UAW-Erfassung [Diplomarbeit]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
Schmitt K, Thürmann PA, Hompesch B et al. 1998. Intensified collection of adverse drug reaction reports in a teaching hospital. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 375 Suppl: R 174: S. Abstract 681.
Schmitt K, Windecker R, Steffen J, et al. 2000. Detection of adverse drug reactions by a computer-based generation of laboratory signals (abstract). Br J Clin Pharmacol (Abstracts of CPT 2000), 87:A 331.
Schneeweiss S, Hasford J, Göttinger M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. 2002. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. Eur J Clin Pharmacol, 58:285-291.
Schneeweiss S, Hasford J. 1999. Pharmakoepidemiologische Methoden bei der Erfassung von UAWs. In: Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter K-H (Hrsg). Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. 1. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 600-611.
Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehsam E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Matchaba P, Gimona A, Hawkey CJ; TARGET Study Group. 2004. Comparison of Lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. Lancet, 364: 665-674.
Schubert-Zsilarecz M. 2011. Rückrufe im Rückblick. Pharmazeutische Zeitung online, Ausgabe 30/2011
Schwabe U, Ziegler R. 2012. Osteoporosemittel. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2012. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 803-817.
Schwabe U. 2012. Arzneiverordnungen 2011 im Überblick. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2012. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 3-42.
Schwarz JA. 2005. Leitfaden Klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Dritte, aktualisierte und erweiterte Aufl. Aulendorf: Editio Cantor Verlag.
Sheffer AL, Pennoyer DS. 1984. Management of adverse drug reactions. J Allerg Clin Immunol, 74:580-588.
Shi S, Klotz U. 2008. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. Eur J Clin Pharmacol, 64:233-252.
Silverberg SJ, Fairman C, Bilezikian JP et al. 2004. Cinacalcet HCl effectively treats hypercalcemia in patients with parathyroid carcinoma (abstract no. SA495). J Bone Miner Res 19 Suppl. 1:103.
Silverstein et al. 2000. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study, CLASS. JAMA 284:1247.
Singer JB, Lewitzky S, Leroy E, Yang F, Zhao X, Klickstein L, Wright TM, Meyer J, Paulding CA. 2010. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. Nat Genet, 42: 711-714.
Singh S, Loke YK, Furberg CD. 2008. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 300: 1439-1450.

- Solomon SD, Mc Murray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnolli M. 2005. Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*, 352: 1071-1080.
- Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, Hanlon JT. 2007. Prescribing in Elderly People 1. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*, 370:173-184.
- Stapff M. 2008. Arzneimittelstudien. Fünfte überarbeitete Aufl. München-Wien-New York: W. Zuckschwerdt Verlag.
- Stevens KK, Jardine AG. 2011. SHARP: a step in the right direction in chronic kidney disease. *Lancet* 2011 Jun 8 (Epub ahead of print)
- Strausberg J, Hasford J. 2010. *Dtsch Arztebl Int*, 107 (3): 23-29.
- Strom BL. 1989. *Pharmacoepidemiology*. Chichester: John Wiley & Sons.
- Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, Lystig T, Liu D, Kesten S. 2012. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV₁ \geq 60 % participating in the UPLIFT trial. *COPD* Mar 20 (Epub ahead of print).
- Tashkin DP. 2010. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 16:97-105.
- Taskin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. (2008). A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 359: 1543-1554.
- Tegeder I, Levy M, Muth-Selbach U, Oelkers R, Neumann F, Dormann H, Azaz-Livshits T, Criegee-Rieck M, Schneider HT, Hahn EG, Brune, Geisslinger G. 1999. Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol*, 47:557-564.
- Thomas EJ, Brennan TA. 2000. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *BMJ*, 320 (7237):741-744.
- Thürmann PA, Haack S, Werner U, Rottenkolber MftGPSG. 2006. Gender differences in adverse drug-reactions documented in German pharmacovigilance centers. In: *Int J Clin Pharmacol Ther*.
- Thürmann PA, Holt S, Nink K, Zawinell A. 2011. Arzneimittelversorgung älterer Patienten. In: Günster C, Klose J, Schmacke N. *Versorgungs-Report 2012*. Stuttgart 2011.
- Thürmann PA, Hompesch BC. 1998 a. Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 36(11):586-590.
- Thürmann PA, Schmitt K. 1998 b. Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. *Med Klin* 93:687-692.
- Thürmann PA, Szymanski J, Hasford J. 2007 b. Forschungsvorhaben Arzneimittelrisikoerfassung: "Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führen" Ein Beitrag zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit. Zeitraum 01.01.2005 bis 31.12.2006, gefördert durch das BfArM (Fo 2.1-68502-201).
- Thürmann PA, Windecker R, Steffen J, Schaefer M, Tenter U, Reese E, Menger H, Schmitt K. 2002. Detection of adverse drug reactions in a neurological department: comparison between intensified surveillance and a computer-assisted approach. *Drug Saf*, 25(10):713-724.
- Thürmann PA. 2001. Detection of adverse drug reactions in hospitals. *Drug Saf*, 24:961-968.
- Thürmann PA. 2005. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. *Der Pathologe* 1/2006, 27:6-12.
- Thürmann PA. 2007 a. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Arzneimitteln. In: *Therapeutische Umschau*, Bd 64. Verlag Hans Huber.
- Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. 1998. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol*, 38:1003-1009.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. 2011. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Brit Med J*, 342: c 7086:1-11.

- Tsong Y. 1995. Comparing reporting rates of adverse events between drugs with adjustment for year of marketing and secular trends. In: Total Reporting Journal of Biopharmaceutical Statistics, 5 (1):95-114.
- Valpiani G et al. 2001. Persistence with treatment in patients started on antihypertensive therapy prescribing five different classes of drugs: A pharmaco-utilization and pharmaco-economic analysis. ISPOR 4th Ann Eur Conference, Cannes, December 2001:10-13.
- VIGOR-Studie, Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research, Bombardier et al., New Engl J Med 2000, 343:1520.
- Waller P, Shaw M, Ho D, Shakir S, Ebrahim S. 2005. Hospital admissions for "drug-induced" disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. Br J Clin Pharmacol, 59:213-219.
- WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. 1993. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index. Oslo.
- WHO Collaborating Center for International Drug monitoring. 1995. The Adverse Drug Reaction Terminology. Oslo.
- WHO Uppsala Monitoring Centre. 2002. The importance of pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products.
- WHO. 1972. International Drug Monitoring: The Role of the National Centres. Technical Report Series, 498:1-25.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. 2007. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 357:2001-2015.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. 2011. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 364:11-21.
- Zitzmann S. 2002. Häufigkeit, Schweregrad und Diagnosezeitpunkt von unerwünschten Arzneimittelereignissen in einem klinisch-internistischen Patientengut [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Zok K. 2006. Arzneimittelmarkt: Selbstmedikation im Fokus. WIdO-Monitor Ausgabe 1/2006. Bonn: Wissenschaftliches Institut der AOK.

13 Anhang**13.1 Anhang 1 Fragebogen**

--	--	--

Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Wirkungen neuer Arzneimittel**- Patientendaten -**

Name:

Geschlecht:

weiblich ☐ männlich ☐

Vorname:

Geburtsdatum:

Datum der stationären Aufnahme:

Station:

☐ Ich bin damit einverstanden, dass meine Angaben im Rahmen des Forschungsprojekts in anonymisierter Form genutzt werden.

Datum, Unterschrift

--	--	--

Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Wirkungen neuer Arzneimittel

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

jährlich werden in Deutschland viele neue Arzneimittel von den Bundesbehörden zugelassen.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Arzneimittel muss aber auch dann noch weiter erforscht werden, wenn die Präparate schon für die Patienten zur Verfügung stehen.

Im Rahmen eines Forschungsprojektes soll daher untersucht werden, ob Sie als unsere Patienten persönlich Erfahrungen mit einem der neu zugelassenen Arzneimittel gemacht haben.

Deshalb bitten wir Sie, die folgende Liste mit ausgewählten neuen Medikamenten durchzusehen.

Kreuzen Sie bitte auf der Liste die Arzneimittel an, mit denen Sie in den letzten drei Jahren behandelt wurden.

In der Spalte „**Einnahme**“ vermerken Sie bitte den Einnahmezeitraum - von wann bis wann Sie das Medikament eingenommen haben.

Geben Sie die Dosis und die Einnahmehäufigkeit an (beispielsweise selten, täglich, bei Bedarf, ...).

In der Spalte „**Verträglichkeit**“ kreuzen Sie bitte eins von den sechs nummerierten Kästchen an. Wie bei den Schulnoten geht es von eins (sehr gut verträglich) bis sechs (sehr schlecht verträglich).

In die letzten Spalte „**(Neben-)Wirkung**“ schreiben Sie bitte Angaben zur Wirksamkeit, sowie unerwünschte Nebenwirkungen und Beschwerden auf, die im Einnahmezeitraum aufgetreten sind.

Sollte der Platz nicht ausreichend sein, benutzen Sie bitte auch die Rückseite des Blattes.

Ihre Angaben werden statistisch ausgewertet und unter Einhaltung des Datenschutzes ausschließlich in anonymisierter Form im Forschungsvorhaben verwendet.

Wir danken Ihnen bereits jetzt für Ihre Mitarbeit.

--	--	--

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung
Blutdruck			
Tracleer	von: bis:	sehr gut sehr schlecht <div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:	1 6	
Olmetec	von: bis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:	1 6	
Manyper	von: bis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:	1 6	
Thelin	von: bis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:	1 6	
Rasilez	von: bis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:	1 6	
Volibris	von: bis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:	1 6	
Bifril	von: bis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:	1 6	

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung
Pilzinfektion			
Vfend	von: bis:	sehr gut sehr schlecht	
	Dosis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Häufigkeit:	1 6	
Caspofungin MSD	von: bis:		
	Dosis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Häufigkeit:	1 6	
Noxafil	von: bis:		
	Dosis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Häufigkeit:	1 6	
Ecalta	von: bis:		
	Dosis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Häufigkeit:	1 6	
Mycamine	von: bis:		
	Dosis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Häufigkeit:	1 6	

--	--	--

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung
Schmerzmittel			
Dynastat	von: bis:	sehr gut sehr schlecht [] [] [] [] [] []	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Danaprox	von: bis:	[] [] [] [] [] []	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Kineret	von: bis:	[] [] [] [] [] []	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Bextra	von: bis:	[] [] [] [] [] []	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Humira	von: bis:	[] [] [] [] [] []	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Arcoxia	von: bis:	[] [] [] [] [] []	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Prialt	von: bis:	[] [] [] [] [] []	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Orencia	von: bis:	[] [] [] [] [] []	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Nalpain	von: bis:	[] [] [] [] [] []	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Cimzia	von: bis:	[] [] [] [] [] []	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Simponi	von: bis:	[] [] [] [] [] []	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
RoActemra	von: bis:	[] [] [] [] [] []	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		

--	--	--

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung
Blutarmut			
Dynepo	von: bis:	sehr gut sehr schlecht <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </div> <div style="text-align: center;">1 6</div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:		
Micera	von: bis:		
	Dosis:	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> </div>	
	Häufigkeit:	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 1 6 </div>	

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung
Migränemittel			
Relpax	von: bis:	sehr gut sehr schlecht <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> [] [] [] [] [] [] </div> Häufigkeit: 1 6	
Allegro	von: bis:	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> [] [] [] [] [] [] </div> Häufigkeit: 1 6	

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung
Mittel gegen Übelkeit			
Emend	von: bis:	sehr gut sehr schlecht <div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Aloxi	von: bis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Xomolix	von: bis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Ivemend	von: bis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		

--	--	--

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung
Diabetes			
Levemir	von: bis:	sehr gut sehr schlecht	
	Dosis:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Häufigkeit:	1 6	
Apidra	von: bis:		
	Dosis:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Häufigkeit:	1 6	
Byetta	von: bis:		
	Dosis:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Häufigkeit:	1 6	
Januvia	von: bis:		
	Dosis:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Häufigkeit:	1 6	
Galvus	von: bis:		
	Dosis:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Häufigkeit:	1 6	
Victoza	von: bis:		
	Dosis:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Häufigkeit:	1 6	
Onglyza	von: bis:		
	Dosis:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Häufigkeit:	1 6	

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung
für die Lunge			
Spiriva	von: bis:	sehr gut sehr schlecht	
	Dosis:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Häufigkeit:	1 6	

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung
Schlafmittel			
Circadin	von: bis:	sehr gut sehr schlecht	
	Dosis:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Häufigkeit:	1 6	

--	--	--

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung
Blutverdünner			
Arixtra	von: bis:	<div> <div>sehr gut</div> <div>schlecht</div> <div> <div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div> </div> <div>16</div> </div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:		
Melagatran	von: bis:	<div> <div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div> </div> <div>16</div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:		
Exanta	von: bis:	<div> <div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div> </div> <div>16</div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:		
Angios	von: bis:	<div> <div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div> </div> <div>16</div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:		
Pradaxa	von: bis:	<div> <div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div> </div> <div>16</div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:		
Xarelto	von: bis:	<div> <div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div> </div> <div>16</div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:		
Efient	von: bis:	<div> <div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div> </div> <div>16</div>	
	Dosis:		
	Häufigkeit:		

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung
Mittel gegen Allergien			
Ebastel	von: bis:	sehr gut sehr schlecht <div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Rupafin	von: bis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Alvesco	von: bis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		
Xolair	von: bis:	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	
	Dosis:	1 6	
	Häufigkeit:		

--	--	--

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung
Wassertablette			
Inspra	von:	bis:	sehr gut sehr schlecht <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> [][][][][][] </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 100%;"> 16 </div>
	Dosis:		
	Häufigkeit:		

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung
Herzmittel			
Procoralan	von: bis:	sehr gut sehr schlecht	
	Dosis:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Häufigkeit:	1 6	
Pletal	von: bis:		
	Dosis:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Häufigkeit:	1 6	
Ranexa	von: bis:		
	Dosis:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Häufigkeit:	1 6	

Arzneimittel	Einnahme	Verträglichkeit	(Neben-)Wirkung						
Fettsenker									
Ezetrol	von: bis:	sehr gut sehr schlecht							
	Dosis:	<table><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>							
Häufigkeit:	1 6								
Cholestagel	von: bis:	<table><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>							
	Dosis:								
Häufigkeit:	1 6								
Tredyptive	von: bis:	<table><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>							
	Dosis:								
Häufigkeit:	1 6								
Crestor	von: bis:	<table><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>							
	Dosis:								
Häufigkeit:	1 6								

13.2 Anhang 2 Anamnesebogen

Anamnesebogen

Datum:

Name:

Aufnahmedatum:

Vorname:

Einweisender Arzt:

Geburtsdatum:

Straße:

PLZ, Stadt:

Eigenanamnese - Vor- und Begleiterkrankungen:

Gewicht:

Größe:

BMI:

Alkohol:

Nikotin:

Mittelabusus:

Allergien:

Medikamentenanamnese:**UAW:**

Beschwerdezeitraum:

Beschwerdehäufigkeit:

Beschreibung:

Unterbrechung der Medikation:

Vegetative Anamnese zur Zeit der Medikamenteneinnahme:

Schlaf:

Appetit:

Stuhlgang:

Miktio:

Schweiß/Nachtschweiß:

Durst:

Nykturie:

Übelkeit/Erbrechen:

Fieber:

Husten/Auswurf:

13.3 Anhang 3 System-Organ Classes Codes entsprechend der WHO-ART

SOC-Code	SOC Bezeichnung
100	Haut- und Hautanhangsgebilde­störung
200	Muskel- und Skelettsystemstörungen
300	Bindegewebsveränderungen
410	Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems
420	Störungen des vegetativen Nervensystems
431	Sehstörungen
432	Hör- und Gleichgewichtsstörungen
433	Andere Sinnesstörungen
500	Psychiatrische Störungen
600	Störungen des Verdauungstraktes
700	Leber- und Gallenveränderungen
800	Stoffwechselstörungen
900	Endokrine Störungen
1010	Störungen des Herz-Kreislaufsystems, allgemein
1020	Störungen an Myo-, Endo-, Perikard, Herzklappen
1030	Herzrhythmusstörungen
1040	Gefäßveränderungen (außer Herz)
1100	Störungen des Respirationstrakts
1210	Veränderungen des roten Blutbildes
1220	Veränderungen des weißen Blutbildes
1230	Thrombozytenveränderungen, Gerinnungsstörungen
1300	Störungen an Niere und ableitenden Harnwegen
1410	Fertilitätsstörungen des Mannes
1420	Fertilitätsstörungen der Frau
1500	Fötale Veränderungen
1600	Veränderungen beim Neugeborenen und Kleinkind
1700	Tumorerkrankungen
1810	Generalisierte Störungen
1820	Veränderungen an der Applikationsstelle
1830	Veränderungen der Widerstandskraft

13.4 Anhang 4 Entscheidungsalgorithmus zur intrinsischen Kausalitätsanalyse nach Bégau et al. (1985)

Einteilung des UAE nach chronologischen Kriterien							
	Zeitlicher Zusammenhang von Medikamenten-einnahme und Beginn des UAE						auszu-schließen
	wahrscheinlich		möglich				
Verlauf des UAE nach Absetzen des verdächtigen Medikamentes	Reaktion bei Reexposition						
	(R+)	(R0)	(R-)	(R+)	(R0)	(R-)	
Wahrscheinlich (Die Rückbildung des UAE scheint in Verbindung zu stehen mit dem Absetzen des Medikamentes)	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Unbestimmt (Rückbildung des UAE eher spontan oder induziert durch eine unspezifische Behandlung oder follow-up ist zu kurz oder die Folgen des UAE sind irreversibel oder das Medikament wurde nicht abgesetzt)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Unwahrscheinlich (Keine Rückbildung eines reversiblen UAE nach Absetzen oder vollständige Rückbildung ohne Absetzen des Medikamentes)	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Erläuterungen:

Reaktionen bei Reexposition:	R+: positiv, das UAE wiederholt sich R0: keine Reexposition oder mangelnde Information R-: negativ, das UAE wiederholt sich nicht
Ergebnis der chronologischen Plausibilitätsprüfung	C0: zeitlicher Zusammenhang ist auszuschließen C1: zeitlicher Zusammenhang ist zweifelhaft C2: zeitlicher Zusammenhang ist möglich C3: zeitlicher Zusammenhang ist wahrscheinlich

Einteilung des UAE nach Symptomen						
	Erklärung der Symptomatik durch das Arzneimittel					
	wahrscheinlich			unwahrscheinlich		
Alternative Erklärung des UAE (nicht medikamentenbedingt)	Zuverlässige Labortests (spezifisch für Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE)					
	(L+)	(L0)	(L-)	(L+)	(L0)	(L-)
nicht vorhanden (nach adäquater Suche)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
möglich oder vorhanden	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Erläuterungen:

Labortests:	L+: positiver Labortest L0: kein Test verfügbar L-: negativer Labortest
Ergebnis der symptomatischen Plausibilitätsprüfung:	S1: Zusammenhang anhand der Symptome zweifelhaft S2: Zusammenhang anhand der Symptome möglich S3: Zusammenhang anhand der Symptome wahrscheinlich

Abschließende Beurteilung			
Chronologie	Symptomatologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Erläuterung: Die Kombination der chronologischen und symptomatischen Maßzahlen ergibt eine zusammenfassende, abschließende Beurteilung in 5 Stufen.

I0: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist ausgeschlossen
 I1: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist zweifelhaft
 I2: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist möglich
 I3: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist wahrscheinlich
 I4: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist sehr wahrscheinlich

13.5 Anhang 5 Daten-Übersicht

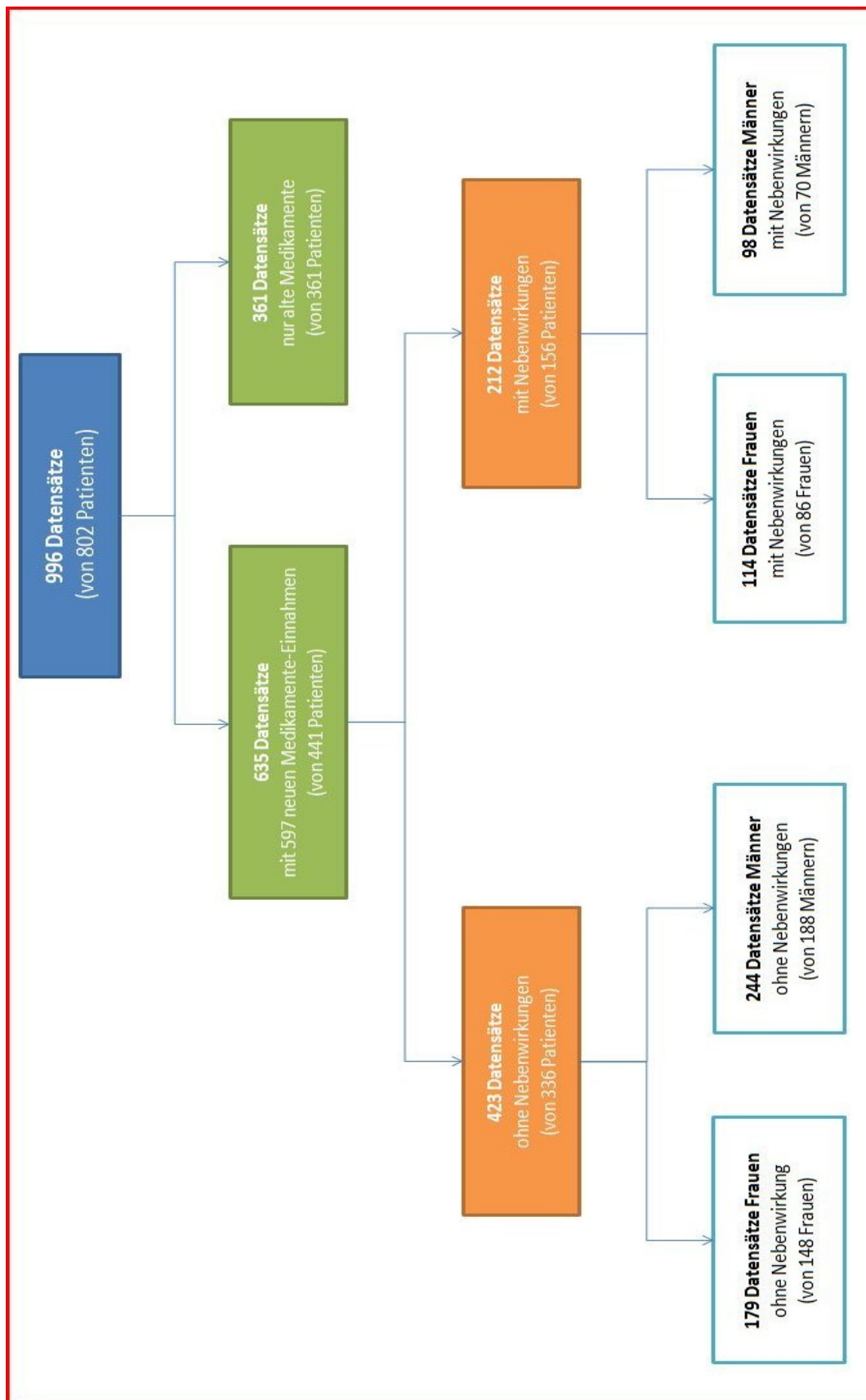


Abbildung 35: Übersicht Datensätze

14 Danksagung

Für die Überlassung des Themas, die jederzeit gewährte Unterstützung durch konstruktive Kritik und sachkundige Hinweise möchte ich mich ganz herzlich bei Frau PD Dr. rer. nat. habil. M. Hippus bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich bei den bereitwillig teilnehmenden Patienten sowie den Ärztinnen und Ärzten der Kliniken für Innere Medizin des Universitätsklinikums Jena für ihre Unterstützung bei der Erfassung der UAE.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Familie, die mich immer unterstützt, ermutigt und - soweit es ging - entlastet hat.

15 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau PD Dr. rer. nat. habil. Marion Hippus,
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde, und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Mühlhausen, den 17.02.13

Linn Bilke

16 Lebenslauf**Persönliche Angaben**

Name	Bilke, Linn
Anschrift	Moritzstr. 18 a, 99084 Erfurt
Geburtsdatum	22.05.1986
Geburtsort	Mühlhausen
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	BRD

Schulbildung

1992 – 1996	„Martini“-Grundschule Mühlhausen
1996 – 2004	„Tilesius“-Gymnasium Mühlhausen
2004	Abitur

Hochschulausbildung

10/2004 – 09/2011	Studium der Humanmedizin an der Friedrich- Schiller- Universität Jena
04/ 2011	2. Staatsexamen
10/2011 – 12/2011	Promotionssemester der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Beruflicher Werdegang

01/2012	Assistenzärztin für Radiologie, HELIOS Klinikum Erfurt
---------	--

Mühlhausen, den 17.02.13

Linn Bilke